

Aus der Chirurgischen Klinik A der
Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. K. Kremer

Therapie der gastro-duodenalen Streßulkusblutung
mit Gaben von menschlichem Wachstumshormon

Ergebnisse der
Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf
1974 – 1977

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

MICHAEL ELBERFELD

1979

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533920_0024

Aus der Chirurgischen Klinik A der
Universität Düsseldorf
Direktor : Professor Dr.med.K.Kremer

Therapie der gastro-duodenalen Streßulkusblutung
mit Gaben von menschlichem Wachstumshormon

Ergebnisse der
Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf
1974 - 1977

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

MICHAEL ELBERFELD

1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Referent

gez.: Priv. Doz. Dr. Nier

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

gez.: Prof. Dr. Fischer

Meinen Eltern und meiner Ehefrau in Dankbarkeit gewidmet.

1. Anatomie und Physiologie des Magens	1
2. Gastrointestinale Hormone	2
3. Steuerung der Magensekretion	3
4. Historischer Überblick	4
5. Formen und Pathophysiologie des Ulcus ventriculi	6
a) Das Ulcus pepticum	6
b) Das Steroidulkus	12
c) Das kardiovaskuläre Ulkus	13
d) Das Zollinger - Ellison - Syndrom	14
e) Das Nebenschilddrüsenulkus	14
6. Erbfaktoren	14
7. Blutgruppen	15
8. Pathophysiologie des Ulkus	16
9. Streßulkus	17
a) Definition	17
b) Häufigkeit	17
c) Pathogenese	18
d) Klinik	21
e) Lokalisation	22
10. Therapie des Streßulkus	23
a) Allgemeines	23
b) Prophylaxe	24
c) Konservative Therapie	24
d) Operative Therapie	27
I) Allgemeines	27
II) Gastroduodenotomie mit Gefäßumstechung	28
III) Vagotomie mit Pyloroplastik	29
IV) Teilresektion des Magens	31

11. Wachstumshormon	33
a) Allgemeines	33
b) STH - Wirkungen auf das Wachstum	33
c) STH - Wirkungen auf den Stoffwechsel	33
d) Einflüsse auf die STH - Sekretion	34
e) Pathologie und bisherige therapeutische Anwendung des Wachstumshormons	34
f) Bisherige Erkenntnisse bei der Anwendung von Wachstumshormon(STH) beim Streßulkus	36
12. Eigenes Krankengut	40
13. Diskussion	53
14. Zusammenfassung	57
15. Literaturverzeichnis	59

1. Anatomie und Physiologie des Magens

Aufgrund seiner makroskopischen Form läßt sich der menschliche Magen in Kardial, Fundus, Korpus, Antrum und Pylorus unterteilen. Im Hinblick auf seine Funktion ist besonders der Fundus / Korpus - und der Antrumbereich von Interesse.

Histologisch sind charakteristisch für die Fundus - schleimhaut die Fundus - oder Hauptdrüsen, lange Drüsen - körper, die zu mehreren in den unteren Pol der sogenannten Magenrübchen einmünden. An ihrer Basis befinden sich die das Pepsinogen sezernierenden Hauptzellen. Weiter oben im Mittelstück des Drüsen Schlauches liegen die Beleg - oder Parietalzellen. Sie sind verantwortlich für die Säureproduktion und bilden darüber hinaus den wichtigen "intrinsic factor", der für die Resorption von Vitamin B 12 und damit für die normale Erythropoese entscheidend ist. Im Halsbereich der Fundusdrüsen liegen die den alkalischen Schleim produzierenden Nebenzellen. Fast ein Drittel der gesamten Magenschleimhaut, von der Korpus / Antrum - Grenze bis hin zur Pylorusschleimhaut, wird von den sogenannten Antrumdrüsen eingenommen. Diese bilden ebenso wie die Kardiadrüsen und die Epithelzellen der Schleimhautoberfläche den wichtigen alkalischen Schleim, der den Magen vor einer Selbstverdauung schützt. Im Mittelteil des Antrumdrüsenkörpers befinden sich zusätzlich noch dreiecksförmige Zellen, die wegen ihrer Gastrinsekretion auch als G - Zellen bezeichnet werden.

Zusammen werden täglich bis zu 3000 ml Magensaft sezerniert, in dem sich neben Salzsäure, Pepsin und Mucus auch Wasser, NaCl und KCl befinden.

Die reichliche Blutversorgung des Magens stammt hauptsächlich aus dem Truncus coeliacus. Zusätzlich bestehen jedoch noch zahlreiche Anastomosen mit dem Versorgungsgebiet der Arteria mesenterica superior.

Die nervale Versorgung des Magens erfolgt parasympathisch durch die Nervi vagi und sympathisch durch den Plexus coeliacus.

2. Gastrointestinale Hormone

a) Gastrine

Gastrine sind aus 17 Aminosäuren bestehende Hormone, die von den Belegzellen der Antrumdrüsen, vom Pankreas und von der Duodenalschleimhaut produziert werden. Sie führen zur Salzsäure- und Pepsinausschüttung ebenso wie zur verstärkten Magenmotilität.

Besonders durch Vagusreizung, Alkohol, Dehnung des Antrums sowie durch Aufnahme von Protein und Polypeptiden wird die Gastrinsekretion ausgelöst.

b) Cholecystokinin - Pankreozymin (CCK - PZ, CCK)

Sobald Fett oder Teile der Proteinverdauung ins Duodenum gelangen, sezernieren Schleimhautzellen des oberen Dünndarm dieses Polypeptid, das eine Kontraktionswirkung auf die Gallenblase ausübt und gleichzeitig die Ausschüttung von fermentreichem Pankreassekret stimuliert.

c) Sekretin

Sekretin wird bei Anwesenheit freier Fettsäuren im Duodenum von Zellen der oberen Dünndarmschleimhaut produziert und bewirkt die Sekretion eines bikarbonat - reichen Pankreassaftes.

3. Steuerung der Magensekretion

Sowohl fördernde als auch hemmende Faktoren beeinflussen die Magensekretion. Zur Verdeutlichung dieses Zusammenwirkens kann man den Sekretionsablauf nach Siegenthaler (1973) in drei Phasen unterteilen. Die erste oder cephal Phase ist rein vagal vermittelt und wird durch psychische Reize hervorgerufen. Es scheint heute bewiesen, daß Stresssituationen oder individuelle Übererregbarkeit auf vagalem Wege eine cephal Hypersekretion bewirken können.

Die nächste, die antrale Phase, beginnt, wenn die Nahrung in den Magen gelangt. Durch die Dehnung des Magens kommt es zu einem direkten mechanischen Reiz auf die Fundus - drüsen. Eine Stimulation der Magensekretion erfolgt aber auch über eine Freisetzung von Gastrin, wobei der Weg dieser Gastrinfreisetzung bislang noch nicht völlig geklärt ist.

Neben der sekretionsfördernden cephalen und antralen Phase unterliegt die Sekretion auch einer hemmenden enteralen Phase durch gastrointestinale Hormone, die man als Enterogastrone bezeichnet.

4. Historischer Überblick

Die ersten Beobachtungen über einzelne Krankheitsfälle von Magengeschwüren reichen zurück bis zu Celsus und Galenus. (G. Hauser, 1926)

1761 finden wir bei Morgani die erste anatomische Beschreibung eines entzündlich veränderten Leichenmagens mit fleckiger Rötung und Erosionen.

Die auffallende Erscheinung eines typischen chronischen Magengeschwürs als eine eigene besondere Krankheitsform beschrieb Cruveilhier zuerst (Paris 1829 - 1835) und gab ihm den Namen " Ulcus ventriculi chronicum simplex sive rotundum. "

1842 veröffentlichte Rokitansky dann die klassische Beschreibung des Ulkus hinsichtlich Anatomie und Klinik. Wegen seiner Perforationsneigung schlug Rokitansky die Bezeichnung " perforierendes Magengeschwür " vor.

Zur gleichen Zeit (1842) beschrieb Curling ein akutes Duodenalgeschwür nach schweren Verbrennungen. Seit seiner Erstbeschreibung benennt man heute diese akuten Schleimhautläsionen nach Verbrennungen " Curling - Ulcera. " Die Häufigkeit von sogenannten Curling - Ulcera wird jedoch sehr verschieden in der Weltliteratur angegeben. Braitwaite und Beales (1949) fanden bei 1500 Patienten mit Verbrennungen nur drei typische Beispiele von " Curling - Ulcera ", dies entspricht einer Incidenz von nur 0,2 %. Harkins hingegen beschrieb 1938 eine Häufigkeit von 3,8 %,

Moncrief und Mitarbeiter 1964 sogar von 25 %.

1897 págte Nauwerck dann den Begriff der " Gastritis ulcerosa chronica ", als er bei der Autopsie einer 60 - jährigen an Perforationsperitonitis verstorbenen Frau nebeneinander eine weit ausgebreitete chronische Gastritis mit multiplen Erosionen und massenhaften Ulcera rotunda fand. Hieraus folgerte er, daß Ulcerationen und Gastritis ein einheitliches Krankheitsbild auf dem Boden eines entzündlichen Prozesses seien.

Schließlich beschreibt Cushing 1932 einen Zusammenhang zwischen Schädel - Hirntraumen oder Hirnoperationen und Magenerosionen, die seit dieser Zeit oft auch mit dem Eponym " Cushing - Ulkus " versehen werden.

1952 sucht Selye nach Gemeinsamkeiten und Zusammenhängen bei der Streßulkusentstehung. Er beschreibt, daß der Organismus auf verschiedenste Schädigungen wie Infektionen, Traumen, Röntgenbestrahlungen oder nervöse Aufregungen in gleicher Weise reagiert.

Alle diese genannten Faktoren sind in der Lage, den Organismus in einen " unspezifischen Streß " zu versetzen. Die wesentlichen somatischen Veränderungen während einer Streßreaktion beschreibt Selye mit einer Nebennierenrinden - vergrößerung, mit erhöhter Ausscheidung von Corticoiden und auch mit Geschwürsbildungen im Magen - Darmtrakt. Während dieser Alarmreaktion im Körper kommt der Nebennierenrinde eine wesentliche Funktion zu.

Die Anpassungsmechanismen des Körpers nannte Selye das

" Allgemeine Adaptationssyndrom " und unterteilte es in 3 Stadien, die Alarmreaktion, das Widerstandsstadium und das Erschöpfungsstadium.

Hierbei spielt die Hypophyse eine wesentliche Rolle, denn nach Hypophysektomie fehlt z.B. die erhöhte Corticoid - ausscheidung bei Streßexposition.

Gleichzeitig weist Selye darauf hin, daß das Somatotrope Hormon (STH) die Tendenz zeige, die meisten der ACTH - Effekte zu kompensieren. So konnten zum Beispiel Wachstums - hemmung und Katabolismus durch STH verhindert werden. Zusammenfassend sieht Selye unspezifische " Stressoren ", die auf den Hypophysenvorderlappen einwirken und zur Ausschüttung von ACTH und unter besonderen Umständen auch von STH führen.

5. Formen und Pathophysiologie des Ulcus ventriculi

a) Ulcus pepticum

Der Begriff des Ulcus pepticum wurde 1882 von Quinke geprägt und stellt die zentrale Bedeutung der beiden Komponenten Pepsin und Salzsäure ganz in den Vordergrund. Definitionsgemäß entsteht ein peptisches Geschwür nur dort, wo Magensaft auf eine Schleimhaut trifft, so im Oesophagus, Magen, Duodenum und postoperativ auch im Jejunum. Obwohl die Pathogenese des Ulcus pepticum sehr komplex ist, scheinen sich doch zwei wesentliche Voraussetzungen herauszuschälen, die peptische Aktivität und die Resistenz - vermindering der Schleimhaut. Zur Ulkulentstehung standen

zu Beginn der 30iger Jahre im Wesentlichen drei Theorien zur Diskussion.

- 1) Die Gefäß - oder Infarkttheorie
- 2) Die Entzündungstheorie
- 3) Die peptische Theorie

Die Gefäßtheorie

Obwohl auch Rokitansky (1855) der Meinung war, daß ein Magengeschwür aus einer ebenso großen hämorrhagischen Infarzierung hervorgeht, muß als der eigentliche Begründer der Gefäßtheorie Rudolf Virchow (1853) angesehen werden. Er sah in erster Linie grobe Gefäßverlegungen wie durch Embolie, Thrombose oder Gefäßerkrankungen als Ursache der späteren Schleimhautläsionen. Zusätzlich zog er aber auch schon funktionelle Zirkulationsstörungen im Sinne von Bergmanns (1936) in Betracht, der besonders das Gefäß - nervensystem ursächlich für die Magenschleimhautdefekte ansieht. Mit dieser Vorstellung Virchows, daß umschriebene Durchblutungsstörungen die Voraussetzungen für eine folgende Andauung seien, war die Infarkttheorie begründet.

Später wurde diese Gefäßtheorie besonders von Hauser (1926) wieder aufgenommen. Er glaubte, daß sich sowohl die hämorrhagische Erosion wie auch das typische Ulcus simplex in der Regel aus einem hämorrhagischen Infarkt der Magenschleimhaut entwickeln. Dabei entspreche die Ausbreitung der Läsion im Wesentlichen dem zugehörigen verschlossenen Gefäß.

In neuerer Zeit sieht Spang (1948) in der Gefäßsklerose neben anderen, besonders habituellen Faktoren (leptosomer Typ), die Hauptursache für die Entstehung des sogenannten

Altersulkus. Darunter versteht man ein Geschwür, das zu Beginn des Rückbildungsalters, also ungefähr um das 50. Lebensjahr, erstmals auftritt. Es ist gekennzeichnet durch seine kurze Anamnese und seine oft erstaunliche Größe. Es bevorzugt den Magen und hat eine nur geringe Heilungstendenz sowie eine hohe Rezidivgefahr.

Elkeles (1964) sah sogar eine direkte Korrelation zwischen dem Schweregrad der röntgenologisch nachweisbaren Verkalkungen der Aorta abdominalis und der Häufigkeit von Altersulcera.

Nach der Gefäßtheorie ist das erste Stadium der hämorrhagische Infarkt in Form von Hyperämie und Stase besonders in der sogenannten Leistenspitzenregion.

Beschränkt dieser sich nun auf die Schleimhaut, so entsteht durch die folgende Abdauung eine Erosion, geht es jedoch über diese hinaus, so entwickelt sich ein Ulkus.

Aschoff (1939) jedoch lehnte die Infarkttheorie als generelle Ulkuserklärung ab mit dem Hinweis, daß keine Übereinstimmung der arteriellen Gefäßverzweigung mit der Gestalt des Geschwürs bestünde, weswegen er alle embolischen oder arteriosklerotischen Veränderungen der Magenarterien für die Genese des klassischen Geschwürs ausschloß. Er fand durch Magensaft hervorgerufene Ätznekrosen, jedoch keine infarktähnlichen Untergangserscheinungen.

Auch Büchner (1930) widerspricht dieser Gefäßtheorie und führt das peptische Geschwür im Meckelschen Divertikel als natürlichen Beweis dafür an, daß der Magensaft bei besonderer Wirkungsmöglichkeit primär ein peptisches Geschwür schaffen kann.

Die Entzündungstheorie

Nachdem Nauwerk 1897 bei einer Autopsie nebeneinander mehrere Ulcera und Erosionen fand, sah er als Ursache dieser Geschwüre eine Anätzung der durch die chronische Entzündung in ihrer Ernährung gestörten Schleimhaut an. Erst in den 30iger Jahren erfuhren diese Vorstellungen durch die Untersuchungen von Konjetzny eine Belebung. Er fand in seinem reichhaltigen Resektionsgut alle Übergänge von der frühen Leistenspitzenerosion bis hin zu tiefen Ulzerationen. Konjetzny betrachtet das Ulkus als Folge eines entzündlichen Geschehens, einer Gastritis oder Duodenitis.

Bei seinen ausgedehnten histologischen Untersuchungen an Resektionsmagen fand er inmitten der entzündlich veränderten Schleimhaut Erosionen, an denen er nie Infarkte, Nekrosen oder Verschorfungen nachweisen konnte.

Er schrieb deshalb der Magensaftwirkung bei der Entstehung von Ulzerationen keine Bedeutung zu. Diese neuen Vorstellungen blieben nicht unwidersprochen, und so weist Büchner in seiner Veröffentlichung von 1930 ausdrücklich darauf hin, daß er im Versuch nachgewiesen habe, daß in Konjetznys histologischen Präparaten die Erosionen deshalb keinen vom Magensaft herrührenden Ätzschorf hatten, weil sich bereits Regenerationsepithel über den Erosionen befand.

Die peptische Theorie

Die peptische Theorie stellt den Magensaft an erste Stelle und nimmt an, daß auch intakte, gut durchblutete Magen -

schleimhaut durch hyperaggressiven Magensaft geschädigt werden kann.

Begründet wurde diese Theorie zuerst von Günzburg 1852. In letzter Zeit wurde sie jedoch besonders von Büchner (1930) ausgebaut. Seiner Ansicht nach besteht ein Miß - verhältnis zwischen Magen - oder Duodenalschleimhaut und der Aggressivität des Magensaftes. Dies komme entweder durch eine nervöse Fehlsteuerung der Sekretion oder durch ein Versagen der defensiven Faktoren wie Schleimhaut und alka - lischen Sekreten zustande.

Als frühestes Stadium der Geschwürsbildung beschrieb Büchner die peptische Erosion. Hierbei handele es sich nur um oberflächliche Substanzdefekte mit fibrinoider Nekrose. Die Begründung der peptischen Genese sieht Büchner in der oberflächlichen Lage und eben dieser fibrinoiden Nekrose, die er als Ausdruck einer Verschorfung durch die Salzsäure sieht.

Lebhafte Kritik an dieser Deutung äußerte besonders Kon - jetzny 1947, der sowohl Aussage wie Methodik Büchners scharf angreift.

Er hält seinen eigenen Einspruch aufrecht, daß es eine für die Magensaftwirkung spezielle Gewebsveränderung, die man histologisch mit Sicherheit erkennen kann, nicht gibt.

Heute wird keiner dieser ätiologischen Faktoren mehr zu sehr betont. Wesentlich erscheint eher ein Mißverhältnis von aggressiven und defensiven Faktoren. Daß der Magen sich nicht selbst andaut, läßt sich auf verschiedene Tatsachen zurückführen.

Ein ganz wesentlicher Schutzmechanismus gegen eine Auto -

digestion ist die intakte Schleimhaut. Die von Teorell schon 1939 geäußerte Ansicht vertrat später vor allem Davenport (1964), der eine Schrankenfunktion der Magenschleimhaut für Elektrolyte und Eiweiß annahm. Diese wird jedoch unter anderem von kurzkettigen Fettsäuren und Acetylsalicylsäure stark beeinträchtigt und geschädigt. 1965 führt Davenport eine gesteigerte H^+ - Ionen - Rückresorption als Erklärung dafür an, daß häufig bei Ulcus ventriculi Patienten eine verminderte Säureproduktion gefunden wird.

Für die Erhaltung dieses Schleimhautschutzes ist, wie Virchow (1853) und Hauser (1883) schon sehr früh aufzeigten, eine normale Durchblutung Grundvoraussetzung. Eine verminderte Schleimhautdurchblutung führt eine herabgesetzte Schleimhautresistenz nach sich. Dafür spräche auch die Tatsache des sogenannten Altersulkus (Spang, 1948), das sich auf dem Boden einer Gefäßsklerose entwickeln soll.

Schleimhautveränderungen werden aber auch zum Beispiel von Medikamenten hervorgerufen. Tylor und Mitarbeiter (1968) beschreiben 10 Fälle, in denen Indomethazin zu Magenulcera führt.

Ebenso scheint ein kausaler Zusammenhang zwischen der Einnahme von Acetylsalicylsäure und Blutungen aus peptischen Ulcera zu bestehen. (Alvarez und Summerskill, 1958) Zusammenhänge mit verschiedenen anderen Medikamenten sieht auch Roth (1964).

Als weiteren Abwehrmechanismus führte Virchow 1853 die Fähigkeit des Blutes an, rückdiffundierende H^+ - Ionen zu neutralisieren.

Danilevski (1901) und Gensel (1903) vermuteten schließlich noch ein spezifisches Antipepsin in der Magenschleimhaut, das zur Inaktivierung des Pepsin führen sollte.

b) Das Steroidulcus

Seitdem die Glucocorticoidtherapie weite Anwendung erfahren hat, wird in der Literatur von der Begleiterscheinung des sogenannten Steroidulcus berichtet. Kern und Mitarbeiter veröffentlichten 1957 einen Rückblick über 169 Patienten, die wegen Rheumatismus (rheumatischer Arthritis) mit Steroiden und Phenylbutazon behandelt wurden. Sie fanden eine Ulkushäufigkeit von 12,5 %. Obwohl über die Dosierung von Phenylbutazon keine Rückschlüsse gezogen werden konnten, erschien deutlich, daß die Häufigkeit der steroidinduzierten Ulcera größer bei Patienten war, die mehr als 50 mg / die Cortison oder mehr als 20 mg / die Prednison erhielten.

Bulgrin und Mitarbeiter (1960) fanden bei 63 mit Steroiden behandelten Patienten eine Incidenz von 27 % hinsichtlich eines peptischen Ulcus. Die Häufigkeit stieg sogar auf 47 % bei Dosen von 60 mg Prednison oder einem Äquivalent / die. Auch sie fanden eine sehr starke Korrelation zwischen Dosis und Ulkushäufigkeit. Hinsichtlich Therapiedauer und Auftreten eines peptischen Geschwürs war der Zusammenhang nicht ganz so offensichtlich.

Menguy und Masters (1963) waren überzeugt davon, daß, obwohl Steroide manchmal die Magensekretion stimulierten,

diese Zunahme viel zu niedrig sei, um die ulzerogene Wirkung dieser Medikamente zu erklären. Menguy führt dies darauf zurück, daß Cortison die Schleimproduktion vermindert und außerdem die Schleimqualität herabsetzt. Ein anderer Wirkmechanismus der Steroide sei die erniedrigte Heilrate kleinerer Schleimhautdefekte des Magens.

Außer einer gewissen Säure - und Pepsinstimulation kommen auch die Histaminfreisetzung und eine verminderte Zell - regeneration ursächlich für die Entstehung eines Steroid - ulkus in Betracht. (Kirksey und Mitarbeiter, 1968)

Da die Nebenniere die Magensekretion aufrecht erhält, ist es hiernach erklärbar, daß man bei einer Nebenniereninsuffizienz, wie z.B. beim Morbus Addison, praktisch nie Ulcera findet, da die Säureproduktion niedrig ist. Hin - gegen führt eine Dauertherapie von Cortison oder ACTH zu einer Steigerung der Säureproduktion, so daß man hier wohl einen gegebenen Zusammenhang mit der Ulkuserstehung vermuten kann. (Demling und Rösch, 1974)

Das Steroidulcus ist meist schmerzlos, so daß es oft erst durch die Symptome der Perforation, Hämatemesis oder Melaena bemerkt wird.

c) Das kardiovaskuläre Ulcus

Wie bereits ausgeführt mag die von Virchow (1853) und Hauser (1883) entwickelte Gefäßtheorie beim arteriosklerotischen Altersulkus (Spang, 1948) eine ursächliche Rolle spielen.

Brooks und Mitarbeiter (1963) fanden ein Jahrhundert

später eine signifikante Beziehung zwischen koronarer Herzkrankheit und Ulcus duodeni. Andresen und Clausen (1964) veröffentlichten einen Bericht über 13 Patienten mit Magenbluten nach Myocardinfarkt. Über Zusammenhänge von kardiovaskulären Erkrankungen und Ulcera berichten auch Woldman (1952) und Tokoro (1957).

d) Das Zollinger - Ellison - Syndrom

Das von Zollinger und Ellison (1955) beschriebene Syndrom von Pankreastumor, extremer Hyperchlorhydrie und therapie - refraktärem Ulkus zeigt, daß die Salzsäure eine conditio sine qua non für die Ulkusenstehung ist, da es sich hier um eine konstant erhöhte Basalsekretion handelt, die zu den Ulcera ventriculi et duodeni führt.

e) Das Nebenschilddrüsenulkus

Auch beim Hyperparathyreoidismus wurde eine Häufigkeit von bis zu 15 % (Myers, 1970) gefunden, was von Barreras und Donaldson (1967) durch eine direkte Stimulation der Magen - sekretion durch die Hypercalcämie erklärt wird.

6. Erbfaktoren

Statistische Familienbeobachtungen zeigen eine deutlich positive Familienanamnese bei Patienten mit einem Geschwürs -

leiden. Es sind in der Literatur dazu weit auseinander - gehende Angaben gemacht worden, die zwischen 5,5 % (Heissen, 1920) und 46 % (Huddy, 1925) schwanken. Bei Patienten, die noch unter ihrem 20. Lebensjahr an einem Ulkus er - krankten, fand Kalk (1934) sogar eine 70 - 80 % familiäre Belastung.

Obwohl anzunehmen ist, daß die Anzahl der säurebildenden Belegzellen genetisch determiniert ist, kann sich ihre Anzahl unter nervalen oder hormonalen Reizen ändern. So ist zum Beispiel beim Zollinger - Ellison - Syndrom eine Fundus - schleimhauthyperplasie von Pollacek und Ellison 1966 nach - gewiesen worden.

Cox (1952) sieht außerdem einen unmittelbaren Zusammen - hang zwischen vermehrter Säureproduktion und der großen Parietalzellmasse beim Patienten mit Ulcus duodeni.

7. Blutgruppen

Was beim Magengeschwür nicht eindeutig zu finden war, wurde in einigen Europäischen Ländern, in USA, China und Japan für das Ulcus duodeni festgestellt. Es gibt eine signifikante Korrelation dieses Ulkusleidens mit der Blutgruppe O. So stellte Evans (1961) fest, daß, entfernte man aus einer Population diejenigen Personen mit der Blutgruppe O und die ABH - Nonsekretoren, 20 - 25 % weniger Duodenalulcera in dieser Gruppe auftreten würden.

Schon 1956 konnten Clarke und Mitarbeiter feststellen, daß eine Beziehung zwischen sogenannten Nonsekretoren, bei denen die Antigene A,B und H nicht im Speichel nachweisbar

waren, und Ulcera duodeni bestand.

8. Pathophysiologie des Ulkus

Bei Patienten mit Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni verliert der Magenschleim an Schutzfunktion, da sein Gehalt an N - Acetylneuraminsäure erniedrigt ist.

(Domschke und Mitarbeiter, 1972)

Hierdurch sinken sowohl seine Festigkeit als auch seine Fähigkeit, die Rückdiffusion von H^+ - Ionen zu bremsen. Da peptische Ulcera vorwiegend singularär auftreten, muß auch ein lokaler Faktor in Betracht gezogen werden, der außerdem für die häufige Chronizität sprechen könnte. Zusammenfassend verbinden Demling und Rösch (1974) die anfangs erwähnten drei klassischen Ulkustheorien, indem sie der Geschwürsentstehung eine Säurerückdiffusion, Gefäßschädigung und nachfolgende Abdaunung zugrunde legen. Im Ablauf trafe hierbei zuerst aggressiver Magensaft auf eine geschwächte Schleimhautbarriere, die die H^+ - Ionen dann leicht durchdringen können. Hierdurch wird ein Verschuß der nächstgelegenen submukösen Gefäße hervorgerufen, womit dann der Weg frei ist für eine sekundäre Andauung in diesem Gebiet.

9. Das Streßulkus

a) Definition

Als " Streßulkus " des Magen - Darmtrakts bezeichnet man solitäre oder multiple, akute oberflächliche mehr oder weniger stark ausgeprägte Substanzverluste der Mukosa und Submukosa, die sowohl makro - als auch mikroskopisch keine chronischen Entzündungszeichen der Umgebung zeigen.

(Fletcher und Harkins, 1954 ; Larena, 1971)

Akute Ulzerationen des Magens oder Duodenums treten meist als Komplikation nach größeren Operationen, schweren Traumata, Verbrennungen, Sepsis, Läsionen des Zentral - nervensystems oder Röntgenstrahlen auf. Oft gehen Schock, Nieren-und Ateminsuffizienz dem akuten Geschwür voraus. Daraus geht nach Larena und Mitarbeitern (1972) hervor, daß das Streßulkus als eine Folgeerkrankung und nicht als Primärkrankheit angesehen werden muß.

b) Häufigkeit

Seit Selye (1952) den Ausdruck des " Streßulkus " begründete, wird eine deutliche Zunahme dieses Zustandsbildes beschrieben. Als eine mögliche Erklärung hierfür sehen Schellerer und Wagner (1975) Fortschritte in der Intensivbehandlung und Reanimation an. Heute überleben Patienten schwerste Traumata, Operationen und Erkrankungen, an denen sie vor wenigen Jahren gestorben wären.

Jetzt entwickeln sie als Reaktion auf diesen schweren " Streß " ein akutes Geschwür.

Schier (1974) berichtet, daß in Sektionsserien die Häufigkeit von Streßulcera 3 - 4 % betrug, wobei die Tatsache, daß 50 % klinisch nicht diagnostiziert waren, darauf hindeutet, daß akute Ulcerationen doch häufiger entstehen als angenommen wird. Nach der Literaturübersicht bei Schellerer (1975) schwanken die Angaben in der Weltliteratur darüber, wie häufig operierte Patienten ein Streßulkus entwickeln, von 0,1 % - 22 %.

c) Pathogenese des Streßulkus

Schwere Traumata, Sepsis, Verbrennungen, große Operationen, Verletzungen des zentralen Nervensystems (Schier, 1974) und auch maligne Tumoren (Klein und Mitarbeiter, 1973) sind in der Lage, akute Ulcera des Magens auszulösen.

Für die Entstehung eines Streßulkus scheint aber auch eine gewisse individuelle Disposition zu bestehen, da eine Magensaftanalyse von 24 herzoperierten Patienten mit nachfolgendem Streßulkus im Vergleich zu 15 Versuchspersonen zeigte, daß die ein Ulkus entwickelnden Patienten deutlich über dem Durchschnitt liegende Werte hatten. Dies gilt besonders für die Säure - und Pepsinkonzentration. (Drenckhahn, 1970) Daß operative Eingriffe ein nicht unerheblicher Streßreiz sind, zeigt eine deutliche Hypophysenvorderlappenerregung mit ACTH - Freisetzung und Anstieg der freien Serum - 17 - Hydroxycorticoide innerhalb der ersten vier postoperativen Stunden auf das Vierfache der Norm. Der Gipfel des Hyperkortizismus ist erst 12 Stunden nach dem Eingriff erreicht (Steenberg und Mitarbeiter, 1956), und erst nach 24 - 72

Stunden werden die Normwerte wieder erlangt. (Elman und Mitarbeiter, 1955)

Dabei besteht die ulkusfördernde Wirkung von Kortikoiden sowohl in der Verminderung der produzierten Schleimmenge als auch in der herabgesetzten Schutzqualität. (Menguy und Mitarbeiter, 1963)

Lorentz und Mitarbeiter (1974) fanden bei sechs von 22 Patienten noch mehrere Stunden nach der Operation ebenfalls eine erhöhte Histaminkonzentration im Plasma, und auch Histamin ist in der Lage, zu Hämorrhagien in der Schleimhaut zu führen.

Desweiteren dürfte ein erhöhter Vagustonus eine Rolle spielen, da dieser zur Sekretion von stark Pepsin - und Salzsäure - haltigem Magensaft führt. (Koelsch, 1976) Der Sympathikusreiz vermittelt die Öffnung von Kurzschlüssen in der Submukosa und eine Vasokonstriktion in der Mukosa. Der damit entstehenden Anoxie folgt die Bildung hämorrhagisch infarzierter Bezirke. (Wanke, 1967)

Daß akute Ulcera des Gastrointestinaltraktes zum Beispiel nach schweren Verletzungen oder Verbrennungen auf eine Hypersekretion von Magensaft aufgrund einer Korticoid - stimulation zurückzuführen sind, konnten Dragstedt und Mitarbeiter (1956) nicht bestätigen.

Andere Veröffentlichungen erklären die bei einigen Ulkus - patienten gefundene Hyposekretion von Magensaft damit, daß sich der wahre Säuregehalt aus der in das Magenlumen sezernierten und der bereits durch die verletzte Schleimhautbarriere in die Mukosa rückdiffundierten Menge zusammensetzt. (Davenport und Mitarbeiter, 1964 ; Code und Mitarbeiter, 1963)

Normalerweise ist die Mukosabarriere undurchlässig für die Rückdiffusion von H^+ - Ionen. Bei einem Verlust dieses Schutzmechanismus können jedoch die Wasserstoff - Ionen rückdiffundieren, so daß die normalen Säuremeß - methoden eine erhöhte Säuresekretion nicht aufdecken. (Davenport, 1965)

Einige Autoren glauben, daß der Entstehung eines Streß - ulkus eine Minderdurchblutung der Magenmukosa voraus - geht. (Klein und Mitarbeiter, 1971 ; Hase und Mit - arbeiter, 1973). Die Schleimhaut wird dadurch ischä - misch, und ihre Schutzfunktion bricht zusammen. Damit wird die Mukosa anfällig für die Säureeinwirkung, und der Weg für die Andauung des betreffenden Areals ist frei. Auch Gallensäuren können die Mukosabarriere durchbrechen, bei schwerkranken Intensivpatienten fanden Schumpelick und Rauchenberger (1976) einen gegenüber gesunden Normalpersonen vielfach gesteigerten gastroduodenalen Reflux. Dabei besteht eine Korrelation zwischen Reflux - ausmaß und Ulkusgefährdung.

Zusammenfassung

Die Pathogenese des Streßulkus wird somit heute auf drei wesentliche Faktoren begründet. Der Reflux und die Ischämie stellen mit der Zerstörung der Mukosabarriere den ersten Schritt dar, dem eine Rückdiffusion von Salzsäure in das geschädigte, ischämische Gebiet nachfolgt. (Schumpelick und Mitarbeiter, 1976 ; Ritchie, 1974)

d) Klinik

Da das Streßulkus nicht als ein eigenständiges Krankheits - bild aufzufassen ist (Larena und Mitarbeiter, 1972) , sondern als eine Folgeerscheinung vorausgegangener schwerster Erkrankungen, findet man es wesentlich häufiger auf Intensivabteilungen als auf sonstigen Stationen. (Koelsch, 1976).

Als eine der häufigsten Vorerkrankungen, die zu einem Streßulkus führen, ist die Ateminsuffizienz mit nach - folgender Hypoxie zu nennen. (Skillmann und Mitarbeiter, 1969).

Weiterhin scheinen postoperativ auftretende Infektionen hinsichtlich der Ulkulentstehung eine Rolle zu spielen. In dem Bericht der Arbeitsgruppe um Beil (1964) hatten zur Zeit der Blutung 74 % der Patienten eine Infektion. Der genaue Pathomechanismus scheint noch nicht geklärt. Möglicherweise liegt eine Ursache in einer erhöhten Ausschüttung von Korticoiden durch freiwerdendes Endotoxin gram - negativer Erreger. (Melby und Mitarbeiter, 1957) Die Diagnose eines Streßulkus kann in vielen Fällen Schwierigkeiten bereiten, da besonders das unkomplizierte akute Geschwür häufig nur geringe oder uncharakteristische Beschwerden wie epigastischen Druckschmerz und Übelkeit hervorruft. (Koelsch, 1976)

Oft sind die Patienten auch bewußtlos, oder die Schwere ihrer Grundkrankheit überdeckt die Beschwerden des akut aufgetretenen Streßulkus. (Schellerer, 1976)

In den weitaus meisten Fällen leiten erst die Blutungs -

symptome Hämatemesis oder Melaena zur endgültigen Diagnose. So traten in dem Patientengut von Schellerer, (1975) bei 84 von 100 Patienten Bluterbrechen oder Teerstuhl als erstes klinisches Symptom auf.

Chong und Kelly untersuchten 1971 an der Mayoklinik 26 Personen mit einem Streßulkus. Sie fanden Ulcera viermal häufiger bei Männern als bei Frauen, es war keine Altersgruppe bevorzugt, und die Latenzzeit von Streß - beginn bis zur Ulkulentstehung betrug durchschnittlich 11 Tage. Eine Blutung führte in 17 eine Perforation in den restlichen neun Fällen zur Diagnose. Schier (1974) beschreibt charakteristische Streßulcera als flache und auf die Mukosa beschränkte Geschwüre, die häufiger im Magen als im Duodenum und dabei wieder eher im proximalen als im distalen Anteil des Magens gelegen sind. Sie treten meist multipel auf und manifestieren sich häufiger durch Blutung als durch Perforation.

e) Lokalisation

Über die Frage, ob das Streßulkus eine bevorzugte Lokalisation hat, herrscht im Schrifttum keine Einigkeit. Müller und Mitarbeiter (1967) bezeichneten die Minor - seite und Hinterwand des postpylorischen Duodenalanteiles als die häufigsten Stellen bei der Entstehung von Streß - ulcera.

Da Geschwüre gerade dort besonders entstehen, wo die Rück - diffusion von H^+ - Ionen am größten ist, liegt es nahe, daß vornehmlich im Antrum, am Übergang von säure - zu nicht

säurebildenden Bereichen, eine Schwachstelle liegt.

(Demling, 1974)

Menguy und Masters (1974) beschreiben, daß nicht Pylorus und Antrum, sondern der Magenfundus bevorzugt befallen ist. Ihre Erklärung dafür lautet, daß bei einer Ischämie das Antrum eher in der Lage ist, seinen Stoffwechsel aufrecht zu erhalten als die übrigen Partien des Magens. Schellerer (1975) fand, daß der proximale Magen häufiger betroffen war als der distale und das distale Duodenum öfter als das postpylorische. Koelsch (1976) sah Streßulcera sowohl im Bulbus duodeni wie auch in allen anderen Magenabschnitten.

10. Therapie des Streßulkus

a) Allgemeines

Für die Behandlung eines blutenden Streßulkus allgemein gültige und für jeden Fall anwendbare Richtlinien aufzuzeigen, ist sicherlich nicht möglich. Gerade die Frage der Therapie ist in der Weltliteratur bis heute ein Punkt unterschiedlicher Ansichten geblieben. Man ist sich nur einig darüber, daß weder dogmatisch der konservativen noch der operativen Behandlung der alleinige Vorzug gelassen werden sollte. Den richtigen Zeitpunkt für eine eventuelle Operation zu finden, bedarf einer sehr intensiven Zusammenarbeit zwischen beiden, Internisten und Chirurgen.

b) Prophylaxe

Die bisher noch sehr unzureichenden Behandlungserfolge erfordern eine möglichst intensive Prophylaxe der gefährdeten Personen. Schellerer und Wagner (1975) konnten an ihrem Untersuchungsgut zeigen, daß meßbare Parameter wie ein erhöhter Schockindex, ein gleichzeitig erniedrigtes Hgb, Hkt, Albumin und ein herabgesetzter Serumkalziumwert auf eine Streßulkusgefährdung hinweisen.

Intensive Überwachung, sofortige Behandlung von Infektionen, Hypovolämie und Anoxie sind erforderlich. Auch die Gabe von Antazida, um den pH des Magensaftes etwas zu puffern, erscheinen ratsam. (Chong und Mitarbeiter, 1971)

Schumpelick und Grossner (1977) , die besonders dem Reflux von Gallensäure eine wesentliche Rolle in der Ulkuserkrankung zuschreiben, empfehlen die Gabe von Cholestyramin zur Vorsorge. Koelsch befürwortet die Gabe von Anticholinergika, die in der Lage seien, den Vagus zu blockieren, und somit den Ablauf der Streßreaktion zu unterbrechen. Das Legen einer Sonde zur Entlastung des Magens und zum Absaugen des Magensaftes wie auch zur frühzeitigen Ernährung haben sich bereits als Routineprophylaxe durchgesetzt. (Schier, 1974)

c) Konservative Therapie

So kontrovers die Meinungen auf operativem Gebiet auch sind, im Bereich der konservativen Behandlung herrscht in der Literatur im Wesentlichen Einigkeit.

Roth (1970) empfiehlt, zu Beginn einer Streßblutung eine abwartende Haltung hinsichtlich einer chirurgischen Intervention zu beziehen, sofern kein Anhalt für eine Perforation besteht.

Die konservative Therapie beinhaltet die nötigen unterstützenden Maßnahmen wie Schockbekämpfung durch Blut- und Volumenersatz, eventuelle Behebung von aufgetretenen Gerinnungsstörungen, die Spülung mittels Eiswasser über den Magenschlauch und die Gabe von Antazida.

Hinchey und Mitarbeiter (1970) sehen den Versuch, die Blutung medikamentös zu stoppen, als absolut gerechtfertigt und sogar wünschenswert an. Kommt die Blutung bei medikamentöser Therapie nicht zum Stillstand, folgt ein Blutungsrezidiv, oder werden mehr als vier Blutkonserven am Tag benötigt, ist die Indikation zur Operation gegeben. (Schier, 1974)

Larena und Mitarbeiter (1972) sehen die 1958 von Wangensteen und Mitarbeitern eingeführte Methode des " gastric cooling " bei strenger Indikationsstellung als ultima ratio für die Patienten an, für die eine Operation ein zu hohes Risiko bedeuten würde.

Medikamentöse Therapie mit Cimetidin

Seitdem Mitte 1977 Cimetidin auf dem freien Handelsmarkt in Deutschland ist, mehren sich die Berichte über eine mögliche neue medikamentöse Behandlungsform des Ulkuseleidens.

Cimetidin, wie Histamin ein Imidazolderivat, zählt zu der neuen Generation von H_2 - Rezeptorenblockern, mit denen

sich erstmals diejenigen Wirkungen des Histamins hemmen lassen, die mit den klassischen Antihistaminika - sogenannte H_1 - Rezeptorantagonisten - wie Promethazin und Dimetinden nicht zu beeinflussen sind. Cimetidin ist ein spezifischer kompetitiver Hemmstoff dieser besonders auch an der Magenschleimhaut vorkommenden H_2 - Rezeptoren. Damit wird die Verbindung von Histamin mit diesen Angriffsstellen verhindert und folglich auch die Säuresekretion herabgesetzt.

H_2 - Rezeptorenblocker wurden bisher besonders beim Ulcus duodeni eingesetzt. In der Literaturübersicht von Malchow und Sewing (1977) zeigen alle Berichte eine schnellere Abheilung des Ulkus unter Cimetidinthherapie als bei den nur mit einem Placebo behandelten Vergleichsgruppen. Blum und Mitarbeiter (1978) berichten von einer etwa 80 % Heilung innerhalb von vier Wochen bei Patienten mit einem floriden Duodenalgeschwür, die Cimetidin erhielten. Offen sei allerdings, ob das Medikament bei einem erneuten Ulkusrezidiv gleiche Wirksamkeit zeige wie bei der ersten Applikation. Bardhan und Mitarbeiter (1977) sehen bei einer nach Ulkusabheilung fortgesetzten Langzeitprophylaxe mit Cimetidin eine Rezidivhäufigkeit von weniger als 20 % innerhalb eines Jahres. Nach Absetzen der Therapie ist jedoch ein verstärktes Wiederaufflammen der Geschwürrkrankheit mit Blutungsneigung und Perforation nicht ausgeschlossen. (Wormsley, 1977) Die Berichte über die Anwendung von Cimetidin beim Ulcus ventriculi sind zu gering, um endgültige Schlußfolgerungen ziehen zu können. Blum und Mitarbeiter (1978) sehen eine günstige Wirkung auf die Ulkusbeschwerden als fragwürdig an,

außerdem sei noch unbekannt, ob mit Cimetidin eine Rezidivprohylaxe betrieben werden könne. Eine weitere Gefahr läge in der unkritischen Anwendung des Medikamentes, so daß Patienten mit einem Frühcarcinom des Magens wertvolle Zeit bis zur Diagnose verlieren. Deshalb sei vor Therapiebeginn Endoskopie, Biopsie und Zytologie zur Diagnostik unerläßlich.

Weitere Anwendungsgebiete von Cimetidin sind das Zollinger - Ellison - Syndrom und die obere Gastrointestinalblutung. Malchow und Sewing (1977) zeigen in einer Literaturübersicht, daß auch beim Zollinger - Ellison - Syndrom von Ulkusabheilung und Beschwerdeminderung unter Cimetidingabe berichtet wird.

Bei der akuten oberen Gastrointestinalblutung erscheint die alleinige Gabe des H_2 - Rezeptorenblockers ungenügend (Zumtobel und Mitarbeiter, 1974), nach Sistieren der Blutung jedoch lassen sich möglicherweise Rezidivblutungen durch Anwendung von Cimetidin vermeiden. (Blum und Mitarbeiter, 1978)

d) Operative Therapie

I Allgemeines

Ein standardisiertes operatives Vorgehen zur Behandlung des blutenden Streßulkus besteht nicht. Vergleiche der einzelnen Operationsverfahren untereinander sind mit großen Schwierigkeiten behaftet, da erhebliche Unterschiede im Krankengut bestehen, meist nur geringe Patientenzahlen vorliegen und in viele Statistiken noch Patienten mit bereits bekannter

alter Ulkusanamnese einfließen.

Im Wesentlichen werden drei Operationsverfahren, die Teilresektion des Magens, die Vagotomie mit Pyloroplastik und die Gastroduodenotomie mit Umstechung des blutenden Gefäßes empfohlen.

In der Therapie des blutenden Streßulkus gibt es keine absoluten Richtlinien (Kirtley und Mitarbeiter, 1969) , dennoch sollten bei der Wahl des chirurgischen Vorgehens einige Faktoren Berücksichtigung finden wie das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten, die Dauer der Grunderkrankung und nicht zuletzt der gastroscopische Befund.
(Schier, 1974)

II. Gastroduodenotomie mit Gefäßumstechung

Einige Autoren sind der Auffassung, daß grundsätzlich beim blutenden Streßulkus der kleinstmögliche Eingriff angestrebt werden sollte. (Roth, 1970; Koelsch, 1976; Abramson, 1964). Sie vertreten daher als Therapie der Wahl bei schwerstkranken Patienten, die nach ihrer Erstoperation ein akutes Streßulkus entwickeln, die einfache Gastroduodenotomie mit Umstechung oder Übernähung des blutenden Ulkus.

Auch Schellerer (1975) befürwortet diese Operation bei älteren Patienten und bei Kranken in reduziertem Allgemeinzustand.

Roth (1970) sieht nur dann eine Indikation für die Magenresektion, wenn entweder zusätzlich ein chronisches Ulkusleiden vorliegt, oder wenn die Umstechung eines blutenden

Duodenalgeschwürs zu einer Stenose führt. Befindet sich der Patient in ausreichendem Allgemeinzustand, so kann auch bei der massiv blutenden Gastritis erosiva eine subtotale Magenresektion angezeigt sein.

In ähnlicher Weise sieht er die zusätzlich zur Umstechung ausgeführte Vagotomie nur dann als berechtigt an, wenn ein chronisches Ulkusleiden vorliegt.

Roth berichtet von 29 eigenen Streßulkusblutungen, von denen 15 konservativ und 14 operativ behandelt wurden. Bei den mit konservativen Mitteln therapierten Patienten wurden von 15 neun geheilt, und sechs starben. In der Gruppe der Operierten wurden 10 von 14 Patienten geheilt, und vier starben.

In 11 Fällen wurde hierbei eine Gastroduodenotomie mit Umstechung angewandt, bei der nur zwei Patienten verstarben, und neun geheilt werden konnten.

Bei seinen späteren Nachuntersuchungen konnte bei keinem Patienten, bei dem das blutende Streßulkus lediglich umstochen wurde, ein Ulkusleiden festgestellt werden.

Seiner Meinung nach bedeuten deshalb sowohl die Vagotomie als auch die Magenresektion in vielen Fällen eine unnötige " Verstümmelung " .

III. Vagotomie mit Pyloroplastik

Andere Arbeitsgruppen sehen in diesem Operationsverfahren die Therapie der Wahl beim blutenden Streßulkus (Kirtley und Mitarbeiter, 1969; Goodman und Frey, 1968; Kunzman, 1970) , doch Lucas und seine Mitarbeiter (1971) geben

zu überlegen, daß kürzere Streßzustände möglicherweise mit einer Vagotomie und Pyloroplastik ausreichend behandelt sind, wohingegen bei länger andauerndem Streß - wie zum Beispiel bei chronisch respiratorischer Insuffizienz oder diffuser Peritonitis - eher die distale Resektion angezeigt wäre.

Im Patientengut von Kirtley und Mitarbeitern (1969) hat die Vagotomie und Pyloroplastik mit Gefäßligierung eine geringere Letalität (30 %) als der kleinere Eingriff, bei dem das Ulkus nur übernäht wird (50 %) oder als der größere der Teilresektion mit Vagotomie (60 %) .

Hinsichtlich eines Blutungsrezidivs fanden sie statistisch keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Operationsmethoden.

Schier (1974) allerdings berichtet, daß bei der Vagotomie mit Pyloroplastik mit einer hohen Weiter - und Wiederblutungsrate zu rechnen ist, wenn die Streßursache weiterhin fort besteht und nicht alle Blutungsquellen umstochen würden. Deshalb empfiehlt er rein empirisch, die Vagotomie mit einer 2/3 Resektion des Magens zu verbinden, da dieses Verfahren bei 10 Patienten das beste Ergebnis ergab. Nur bei einem seiner Patienten kam es zu einer erneuten Blutung.

Als Mittelweg zwischen einfacher Gastroduodenotomie mit Umstechung und der Resektion befürworten viele Autoren dieses Operationsverfahren als Therapie der Wahl. (Bryant und Griffen, 1966; Skillman und Mitarbeiter, 1969; Hinchey und Mitarbeiter, 1970)

Nach ersten ermunternden Erfahrungen mit der proximal

selektiven Vagotomie, bei der, nach Umstechung der blutenden Ulceration, die für die Salzsäure - Produktion verantwortlichen Vagusfasern im oberen Magenanteil durchtrennt werden, wird in Zukunft vielleicht die Resektion vermeidbar sein.

(Schellerer, 1975)

IV. Teilresektion des Magens

Viele Arbeitsgruppen (Eisman und Heyman, 1970; Fogelman und Garvey, 1966; Gilchrist und De Peyster, 1958) vertreten die Teilresektion des Magens bei Vorliegen eines Streßulkus. Beil und Mitarbeiter (1964) sehen in ihr die besten Überlebenschancen bei frühzeitiger Operation. Wurde die Resektion innerhalb der ersten drei Blutungstage ausgeführt, lag die Operationsletalität bei 47 %. Alle Patienten, die später operiert wurden, verstarben.

Schellerer (1975) führt bei jüngeren Patienten, die aus einem akuten Ulkus bluten, ebenfalls eine Magenresektion nach Billroth I oder II durch. Von 34 seiner operierten Streßulkusblutungen starben 20. Dabei wurde in 19 Fällen eine Magenteilresektion, bei 11 Patienten eine Vagotomie mit Pyloroplastik und viermal eine Umstechung der Blutungsquelle vorgenommen. Von den 19 Patienten mit einer Teilresektion überlebten neun, jedoch trat zweimal ein Blutungsrezidiv auf. Die Gesamtletalität unabhängig vom Operationsverfahren ergab Werte zwischen 33 % und 40 % .

Bei Schier (1974) hingegen zeigte die alleinige 2/3 Resektion die schlechtesten Resultate, denn von acht Patienten bluteten sechs weiter.

Bei Patterson (1971) wurden von 31 Streßulcera 23 mittels Vagotomie und Pyloroplastik (10), Teilresektion des Magens (5) , Gastroenteroanastomose (1) , Übernähung des Ulkus (2) und verschiedener Methoden, zum Beispiel Drainagen (5) operiert. Er fand eine postoperative Letalität von 61 % , wobei eine zusätzlich eingetretene Perforation mit 75 % Sterblichkeit die schlechteste Prognose hatte.

Bei der Pyloroplastik mit Vagotomie lag bei ihm die Letalität mit 40 % am niedrigsten, bei den nach Billroth II kombiniert mit Vagotomie Operierten mit 100 % am höchsten.

Er betont weiter, daß mehr als die Hälfte aller im Duo - denum befindlichen Streßulcera im hinteren Anteil des Zwölffingerdarms lagen, so daß eine Teilresektion wohl kaum Vorteile gebracht hätte.

Die Prognose des blutenden Streßgeschwürs ist in seinem Untersuchungsgut altersabhängig, so beträgt das Durchschnitts - alter der überlebenden Patienten 14 Jahre, das der verstorbenen Gruppe 55 Jahre.

Sich auf die Therapieergebnisse mehrerer Autoren stützend, stellt Schellerer (1975) fest, daß mit 40,7 % die Letalität nach einfacher Umstechung des blutenden Gefäßes am höchsten ist und Rezidivblutungen mit 62,9 % am häufigsten sind. Die Sterblichkeit beträgt bei der Vagotomie 33,5 % , die Zahl erneuter Blutungen 40,5 % . Mit einer Letalität von 38,2 % liegt die Resektion zwischen den Ergebnissen der beiden anderen Operationsverfahren, doch ist die Anzahl der Blutungs - rezidive von 25,5 % eindeutig am niedrigsten.

11. Das Wachstumshormon

a) Allgemeines

Wachstumshormon (Growth Hormone, GH; Somatotropes Hormon, STH) ist ein Proteohormon des Hypophysenvorderlappens, das cirka 5 % des Trockengewichts der menschlichen Hypophyse ausmacht (Raben, 1959). Die tägliche Produktionsmenge beträgt ungefähr 350 µg. (Mac Gillivray und Mitarbeiter, 1970).

Li und Mitarbeiter (1971) klärten die Struktur dieses einkettigen Hormons auf, das ein Molekulargewicht von 21.500 hat.

Besonders kennzeichnend ist die hohe Artspezifität, die bewirkt, daß tierisches Wachstumshormon beim Menschen unwirksam ist.

b) STH - Wirkungen auf das Wachstum

Durch einen anabolen Effekt des STH kommt es zur Stimulierung der Proteinsynthese, außerdem beschleunigt das Hormon die Knorpelbildung und die Einlagerung der Matrix an den Enden der langen Röhrenknochen, so daß es zur Längenzunahme des Knochens kommt. Bei Neugeborenen findet man hohe STH - Spiegel, während Kinder nach dem vierten Lebensjahr und Erwachsene gleichhohe Werte haben (Franchi - mont und Mitarbeiter, 1970).

c) STH - Wirkungen auf den Stoffwechsel

Synergistisch zum Insulin wirkt das STH durch eine Steige -

zung des Aminosäuretransportes und - einbaus in Protein, jedoch hat STH auf den Kohlehydratstoffwechsel einen anti - insulinären Charakter. Durch einen vermehrten Glukoseausstrom aus der Leber wirkt das Hormon diabetogen, durch die lipolytische Komponente, die nach einigen Stunden zu einem Anstieg der Fettsäuren im Plasma führt, ketogen (Siegenthaler, 1973) .

d) Einflüsse auf die STH - Sekretion

Durch verschiedene Faktoren wie spontane Hypoglykämie, Schlaf, Vollnarkose, Streß, Trauma, Schmerz oder Provokation mit Arginin und einigen anderen Aminosäuren wird die STH - Sekretion gesteigert. Ein Anstieg der Kortikosteroide hemmt jedoch die Sekretion ebenso wie eine Gravidität, Hypothyreose, Hyperglykämie, Adipositas, Applikation von α - Rezeptoren - blockern und Progesteron (Siegenthaler, 1973) .

Die eigentliche Steuerung der Wachstumshormon - Sekretion unterliegt dem Hypothalamus, der über einen releasing - Faktor (Somatotropin releasing factor, SRF) sowie durch einen Hemmfaktor (Somatotropin inhibiting factor, SIF) die Sekretion beeinflusst (Ganong, 1974) .

e) Pathologie und bisherige therapeutische Anwendung des Wachstumshormons.

Die biologischen Wirkungen von STH zeigen sich am ehesten an den klinischen Bildern hypophysärer Gigantismus, Akromegalie und Zwergwuchs.

Durch ein eosinophiles Adenom im Hypophysenvorderlappen

kommt es zu vermehrter STH - Bildung. Dies führt vor dem Epiphysenschluß zu dem Bild des hypophysären Gigantismus, nach Abschluß des Skelettentwicklungs zur Akromegalie. Das Gegenteil, der STH - Mangel, erzeugt beim Menschen einen hypophysären Zwergwuchs, den man in drei Gruppen unterteilt, die Tumor -, die familiäre - und die idio - pathische Form. Diese Zwerge, deren Körpergröße meist zwischen 100 und 140 cm liegt, haben die Proportionen eines Kindes gleicher Größe. Wichtigstes anatomisches Merkmal dieser Wachstumsstörung sind die offengebliebenen Epiphysenfugen. Eine Stimulation des Längenwachstums durch menschliches hypophysäres Wachstumshormon ist bei der Tumorform und beim idiopathischen Zwergwachstum möglich. (Groß u. Schölmerich, 1977)

In neuerer Zeit ist es nun gelungen, menschliches Wachstumshormon auch in größerem Umfang industriell herzustellen, so daß es in ausreichender Menge für die klinische Anwendung zur Verfügung steht.

Das von uns verwendete menschliche Wachstumshormon (CRESCORMON^R, Kabi) wird durch Extraktion aus menschlichen Leichenhypophysen gewonnen, wobei strenge Auswahlkriterien erfüllt sein müssen. So darf der Spender nicht an einer Sepsis, Meningitis, Encephalitis, Encephalomyelitis erkrankt sein, noch darf er Dialysepatient oder nieren - transplantiert sein. Die Autopsie der sofort gekühlten Leiche muß innerhalb von 72 Stunden post mortem erfolgt sein. Die Hypophyse wird bei 20° Celsius in einem dicht schließen - den Behälter bis zur Verarbeitung aufbewahrt. Dies basiert auf der von Roos und Mitarbeitern 1963 entwickelten Methode

der Gelfiltration, die nur gewisse Veränderungen erfahren hat, um die Produktion an industrielle Maßstäbe anzupassen. (Hall und Mitarbeiter, 1972)

f) Bisherige Erkenntnisse bei der Anwendung von Wachstums -
hormon (STH) beim Streßulkus

Das akut auftretende Streßulkus ist seit jeher eine crux medicorum, da sowohl die konservative als auch die operative Behandlung keine befriedigenden Ergebnisse zeigen. Neue Versuche, einen Beitrag zur Therapie zu leisten, sind mit dem menschlichen Wachstumshormon (human growth hormone, HGH) unternommen worden.

Da in Streßsituationen neben dem ACTH auch das STH ansteigt (Newsome, 1971; George und Mitarbeiter, 1974), erscheint es wahrscheinlich, daß das Wachstumshormon in der Antwort auf einen Streß eine wichtige Rolle spielt. (Salter und Mitarbeiter, 1972)

Newsome glaubt, daß diese Stimulation von STH dazu dient, den Proteinverlust während der katabolen Phase eines Traumas zu mindern, wenn nicht sogar um eine positive Eiweißbilanz zu bewirken. Die anabolen Effekte von STH beschreiben Wilmore und Mitarbeiter (1974) in einer Retention von Stickstoff, Phosphor und Kalium, in einem erleichterten intrazellulären Aminosäuretransport, in einer erhöhten RNS - Synthese sowie in einer Stimulation der Fettmobilisation und der Synthese von Chondroitinsulfat und Kollagen.

Tierversuche zeigten, daß sich unter Streßbedingungen eine verminderte Zellproliferation des Magenepithels, eine herabgesetzte DNA - Synthese und ein Verlust an RNA der

Magenmukosa fanden. (Kim und Mitarbeiter, 1967; Ludwig und Mitarbeiter, 1969)

Vanamee und Mitarbeiter beschreiben 1970, daß STH - Gabe bei in Streß versetzten Ratten einen teilweisen - jedoch signifikanten - Schutz ausübt sowohl hinsichtlich der Häufigkeit als auch der Schwere der auftretenden Ulcera. Sie sahen in der Tatsache, daß eine dosisabhängige Beziehung zwischen der STH - Wirkung und der Ulkusverhinderung besteht, ein Argument für eine spezifische Wirkung von STH auf die Magenmukosa.

Inthorn und Mitarbeiter (1974) untersuchten ebenfalls die Wirkung des Wachstumshormons an Ratten im Streßversuch. Bei der Kontrollgruppe entwickelten sich bei 100 % der Tiere Erosionen, wohingegen die mit vier mg STH s.c. behandelten Ratten nur 68 % Schleimhautläsionen aufwiesen. Auch bezüglich der Anzahl von Erosionen fand sich ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen. Lag der Mittelwert bei dem unbehandelten Kollektiv bei 4.75 , so betrug er in der STH behandelten Gruppe nur noch 1.68 .

1972 veröffentlichten Vanamee und Mitarbeiter dann einen vorläufigen Bericht über die Anwendung von menschlichem Wachstumshormon (HGH) bei sechs Patienten mit massiver gastroskopisch gesicherter Streßulkusblutung.

Jeder Patient bekam 10 mg HGH s. c. pro Tag. Bei vier von sechs Patienten sistierte die Blutung innerhalb von 24 Stunden. Bei einem stand sie zeitweise, brach dann aber wieder auf, so daß er verblutete. Beim letzten Patienten wurde die Blutung ebenfalls geringer und schien zu stoppen, er verstarb an einer ungeklärten Todesursache.

Wiederholte Gastroskopien zeigten ein Abheilen der Schleimhautläsionen nach wiederholter Applikation von HGH.

Der Wirkungsmechanismus von HGH an der Magenschleimhaut ist noch nicht geklärt. Die ursprüngliche Hypothese vermutete eine Stimulation von DNA, RNA und Proteinsynthese, die dem Streßeffekt auf die Magenmukosa entgegenwirkt. Da einige Patienten bereits nach 24 Stunden blutungsfrei waren, werden auch hämostatische Mechanismen diskutiert.

Winawer und Mitarbeiter untersuchten 1973 ebenfalls die Wirkung von HGH am Menschen. Der Therapie mit menschlichem Wachstumshormon unterzogen sie nur Patienten, die massiv und mit den üblichen konservativen Methoden nicht beherrschbar aus einem endoskopisch gesicherten Streßulkus bluteten. Diese Kranken erhielten über sechs Tage eine Dosis von 10 mg HGH i.m. / die.

Ein vergleichbares Patientenkollektiv wurde als Kontrollgruppe beobachtet. Beide Gruppen erhielten alle nötigen Unterstützungsmaßnahmen wie zum Beispiel Blut-, Plättchen- und Proteintransfusionen.

Sechs von acht der mit HGH behandelten Patienten überlebten, in der Vergleichsgruppe verstarben sechs der acht Patienten. Die Autoren schließen bei fehlender Randomisierung eine Patientenselektion nicht aus.

Daß einige Patienten innerhalb von 24 Stunden nach HGH-Applikation zu bluten aufhörten, ließ sie einen frühen lokalen Effekt der Hämostase vermuten.

Sie sehen es als möglich an, daß der Effekt des Wachstums-

hormons auf die Hämostase durch eine Stimulation der Produktion von neuen Kollagenfibrillen vermittelt sein könnte, an denen sich die Blutplättchen anheften und so - mit den lokalen Verschlußprozeß eröffnen könnten.

Zumtobel (1974) setzte bei 12 zwischen 34 und 65 Jahre alten Patienten mit Streßblutungen menschliches Wachstums - hormon ein. Auch hierbei war in allen Fällen die Blutung endoskopisch gesichert und eine andere Blutungsquelle ausgeschlossen. Die Patienten erhielten täglich 10 mg HGH i.m. in Portionen von zwei mg alle vier bis fünf Stunden. Diese Therapie wurde über sechs Tage fortgesetzt.

Bei 10 der 12 Kranken kam es unter dieser Behandlung innerhalb von 60 Stunden zu einem rezidivfreien Blutungsstillstand. Bei den restlichen zwei wurde ein deutlicher Rückgang der Blutungsintensität erzielt. In keinem Fall war ein gleichstarkes Fortbestehen oder eine Zunahme der Blutung zu beobachten.

Bei drei Patienten mit massiver Blutung wurde innerhalb von 60 Stunden ein Stillstand erzielt, obgleich sich der Allgemeinzustand der Kranken verschlechterte und weitere Komplikationen zum Tode führten, ohne daß es jedoch zu einer erneuten Blutung kam.

Im Obduktionsbefund sämtlicher verstorbenen mit HGH behandelten Patienten fand sich bei der mikroskopischen Untersuchung der Magenschleimhaut eine ausgeprägte Proliferation der Mukosa besonders der Oberflächenepithelien.

12. Eigenes Krankengut

Ziel unserer Untersuchungen sollte sein, ob der tier - experimentell nachgewiesene positive Effekt von Wachs - tumshormon auf akute Schleimhauterosionen (Inthorn und Mitarbeiter, 1974) auch bei klinischer Anwendung einen Einfluß auf das blutende Streßulkus zeigt.

Seit Anfang des Jahres 1974 bis Beginn 1977 wurden auf der Intensivstation der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf 50 Patienten mit einem blutenden Streßulkus konservativ behandelt.

Wir untersuchten zwei getrennte Patientengruppen mit jeweils 25 Probanden, wobei wir eine Gruppe in der Zeit von 1975 bis 1977 zusätzlich mit menschlichem Wachstumshormon (HGH) behandelten.

Die stationäre Aufnahme war wegen einer entsprechend schweren Grunderkrankung erfolgt, in deren Verlauf sich das akute Geschwür mit nachfolgender Blutung erst entwickelte.

In den Tabellen 1a und 1b sind die Primärdiagnosen unseres Patientengutes einander gegenübergestellt. In beiden Kollektiven wurden jeweils drei Patienten wegen eines vitium cordis mittels der Herz - Lungen - Maschine operiert.

In der mit HGH behandelten Gruppe bestand bei zwei der 25 Patienten als primäres Leiden ein abdominelles Aorten - aneurysma. In der Vergleichsgruppe waren es vier Fälle, wobei es sich dabei einmal um ein traumatisch bedingtes thorakales Aortenaneurysma an typischer Stelle im Isthmus -

N	Name	Archivnr.	Alter	Geschlecht	Grunderkrankung
1	M.G.	75/2524	36	weibl.	M.Crohn
2	K.W.	/2933	60	männl.	Aneurysmaperforation
3	W.-Z.I.	/4411	34	weibl.	Sepsis
4	K.B.	/4792	8	männl.	M.Fallot
5	B.L.	/5208	68	männl.	Ulcus ventriculi
6	H.M.	76/0040	72	männl.	Rectum - Ca.
7	K.H.	/0061	57	männl.	Sepsis
8	H.H.	/0222	62	männl.	Aneurysmaperforation
9	W.P.-W.	/0393	64	männl.	Duodenalstenose
10	M.J.	/0395	12	männl.	M.Fallot
11	L.F.	/1325	53	männl.	arterielle DBS
12	S.W.	/1413	23	männl.	Polytrauma
13	Z.L.	/1523	59	männl.	Sepsis
14	B.A.	/1796	26	weibl.	ASD
15	O.J.	/1820	31	männl.	Polytrauma
16	K.J.	/1951	56	weibl.	Pulmonalembolie
17	G.H.	/2105	53	männl.	blut.Ulcus duodeni
18	D.R.	/2201	48	männl.	Ileus
19	K.J.	/2234	13	männl.	Polytrauma
20	J.D.	/2488	25	weibl.	Sepsis
21	K.H.	/3146	53	männl.	Cavathrombose
22	H.J.	/3390	16	männl.	Polytrauma
23	R.W.	/3427	67	männl.	Ileus
24	E.N.	/5476	25	männl.	Peritonitis
25	K.R.	77/0546	57	weibl.	Neurofibrosarkom

Tabelle 1a: Mit Wachstumshormon behandelte Patienten aufgeschlüsselt nach Alter, Geschlecht und ihrer Grunderkrankung

N	Name	Archivnr.	Alter	Geschlecht	Grunderkrankung
1	S.P.	74/0186	39	männl.	bds. Nierenarterienstenose
2	M.D.	/1679	35	männl.	traumat. Verletzung der vena cava
3	G.H.	/2658	49	männl.	Aorten- u. Mitralinsuffizienz
4	B.F.	/2957	73	männl.	Cholelithiasis
5	K.R.	/3219	42	männl.	M. Fallot
6	B.A.	/3964	57	männl.	traumat. Aortenaneurysma
7	H.G.	/4118	46	männl.	Polytrauma
8	K.H.	/4181	76	männl.	Aneurysmaperforation
9	H.J.	/4860	63	männl.	Aortenaneurysma
10	A.A.	/5394	47	männl.	Polytrauma
11	H.W.	75/0002	74	weibl.	Mesenterialarterienverschuß
12	R.E.	/0446	67	weibl.	Choledochoduodenale Fistel
13	V.K.	/0657	69	männl.	Peritonitis
14	C.H.	/3329	74	männl.	Ileus
15	L.R.	/3621	33	weibl.	Ileus
16	J.E.	/5400	69	weibl.	Peritonitis
17	K.J.	76/0507	47	weibl.	multiple Herzvitien
18	D.G.	/2820	48	männl.	Polytrauma
19	N.K.	/3072	66	männl.	arterielle DBS
20	K.M.	/3081	62	weibl.	nekrotisierende Pankreatitis
21	L.J.	/3680	30	männl.	chronische Pankreatitis
22	K.A.	/3850	63	männl.	Polytrauma
23	B.E.	/4091	35	weibl.	Stenose nach Billroth I - Operation
24	T.K.-B.	/4499	26	männl.	Polytrauma
25	L.K.	/5165	65	männl.	Aneurysmaperforation

Tabelle 1b: Ohne Wachstumshormon behandelte Patienten aufgeschlüsselt nach

Alter, Geschlecht und ihrer Grunderkrankung

bereich handelte. Dies wurde im sogenannten Linksherz - bypass mit der extrakorporalen Zirkulation unter Ein - setzen einer Gefäßprothese operiert. In allen Fällen er - schien jedoch wegen der Schwere der Grunderkrankung die weitere Prognose sehr fraglich.

In beiden Gruppen waren vier bzw. fünf Patienten mit einem schweren Polytrauma, das jeweils mindestens eine operative Intervention erforderlich machte.

In beiden Kollektiven wurde ein Eingriff im Bereich der vena cava vorgenommen. In der Wachstumshormon - Gruppe handelte es sich um eine Thrombose, im Vergleichsgut lag eine traumatische Verletzung der Hohlvene vor.

In der ersten Gruppe wurde in einem weiteren Fall bei einem 68 - jährigen Patienten wegen des schlechten All - gemeinzustandes ein unkompliziertes Ulcus ventriculi nur excidiert. Am vierten postoperativen Tag entwickelte sich ein akutes Geschwür an anderer Stelle mit nachfolgender Blutung.

Bei einem zweiten Patienten fanden wir ein blutendes Ulcus duodeni, das mit der Wahloperation eines Billroth II be - handelt wurde. Im postoperativen Verlauf trat ein Briden - ileus auf, der eine Darmresektion erforderlich machte. Im Anschluß an diesen neuerlichen Eingriff entwickelte sich am vierten Tag post operationem ein blutendes Streßulkus, auf das wir durch Absetzen dunkel - und hellblutigen Stuhls aufmerksam wurden.

Zur besseren Übersicht wurde eine grob schematische Ein - teilung der beiden Patientenkollektive in vergleichbare Diagnosegruppen in Tabelle 2 dargestellt.

Grunderkrankung	Patientenzahl	
	mit HGH behandelt	ohne HGH behandelt
Op. bei vitium cordis	3	3
Op. an den großen Gefäßen	5	8
Schweres Polytrauma	4	5
Ileus - Peritonitis	13	9

Tabelle 2: Einteilung der Grunderkrankung beider Patienten -
kollektive in vier Diagnosegruppen

Allen 50 Patienten gleich war die Intensivtherapie auf unserer Wachstation mit intermittierender stündlicher Eis - wasserspülung und Antazidagabe über eine großlumige Magen - sonde. Über einen zentralen Venenkatheter wurden Infusionen und Transfusionen von Frischplasma und Blut zugeführt, wobei wir einen Blutdruck von ungefähr 100 mm Hg bei gleichzeitig ausreichender Urinproduktion und einen Hgb - Wert zwischen 10 und 11 g% anstrebten.

Im Zeitraum von Mitte 1975 bis Anfang 1977 erhielten 25 Patienten zusätzlich noch täglich 10 mg menschliches Wachstums - hormon (HGH) intramuskulär bis zu einer Gesamtmenge von 100 mg. (Crescormon^R, Firma Kabi)

In der hormonbehandelten Gruppe betrug das Durchschnitts - alter der 19 Männer und sechs Frauen 43 Jahre, in der Ver - gleichsgruppe mit 18 Männern und sieben Frauen 54 Jahre. Wie aus Tabellen 3a und 3b zu ersehen ist, liegt der Zeit - punkt der Streßblutung in einem weiten Streubereich vom 1.

N	Archivnr.	Alter	Geschlecht	Blutungsbeginn	Blutungskriterien
1	75/2524	36	weibl.	15.Tag	Blut in der MS.
2	/2933	60	männl.	8.Tag	Blut in der MS.
3	/4411	34	weibl.	24.Tag	Teerstuhl
4	/4792	8	männl.	11.Tag	Teerstuhl
5	/5208	68	männl.	4.Tag	Teerstuhl
6	76/0040	72	männl.	9.Tag	Teerstuhl
7	/0061	57	männl.	10.Tag	Blut in der MS.
8	/0222	62	männl.	8.Tag	Blut in der MS.
9	/0393	64	männl.	23.Tag	Blut in der MS.
10	/0395	12	männl.	1.Tag	Blut in der MS.
11	/1325	53	männl.	7.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
12	/1413	23	männl.	2.Tag	Teerstuhl
13	/1523	59	männl.	34.Tag	Teerstuhl
14	/1796	26	weibl.	13.Tag	Teerstuhl
15	/1820	31	männl.	10.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
16	/1951	56	weibl.	15.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
17	/2105	53	männl.	4.Tag	Teerstuhl
18	/2201	48	männl.	16.Tag	Teerstuhl
19	/2234	13	männl.	5.Tag	Teerstuhl
20	/2488	25	weibl.	2.Tag	Blut in der MS.
21	/3146	53	männl.	17.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
22	/3390	16	männl.	24.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
23	/3427	67	männl.	2.Tag	Teerstuhl
24	/5476	25	männl.	2.Tag	Blut in der MS.
25	77/0546	57	weibl.	7.Tag	Teerstuhl
Mittelwert				10,92	Teerstuhl Blut in der MS Teerstuhl u. Hämatemesis
				19♂ u. 6♀ 44,4 39,0	12 8 5

Tabelle 3a: Mit Wachstumshormon behandelte Patienten unter Berücksichtigung von Beginn und Art der Streßgukusblutung

N	Archivnr.	Alter	Geschlecht	Blutungsbeginn	Blutungskriterien
1	74/0186	39	männl.	3.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
2	/1679	35	männl.	4.Tag	Blut in der MS.
3	/2658	49	männl.	14.Tag	Blut in der MS.
4	/2957	73	männl.	5.Tag	Teerstuhl
5	/3219	42	männl.	3.Tag	Blut in der MS.
6	/3964	57	männl.	11.Tag	Teerstuhl
7	/4118	46	männl.	19.Tag	Blut in der MS.
8	/4181	76	männl.	1.Tag	Blut in der MS.
9	/4860	63	männl.	9.Tag	Teerstuhl
10	/5394	47	männl.	3.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
11	75/0002	74	weibl.	5.Tag	Blut in der MS.
12	/0446	67	weibl.	1.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
13	/0657	69	männl.	3.Tag	Blut in der MS.
14	/3329	74	männl.	3.Tag	Blut in der MS.
15	/3621	33	weibl.	5.Tag	Blut in der MS.
16	/5400	69	weibl.	2.Tag	Blut in der MS.
17	76/0507	47	weibl.	6.Tag	Teerstuhl
18	/2820	48	männl.	21.Tag	Hgb - Abfall
19	/3072	66	männl.	3.Tag	Terrstuhl u. Hämatemesis
20	/3081	62	weibl.	16.Tag	Teerstuhl
21	/3680	30	männl.	4.Tag	Hgb - Abfall
22	/3850	63	männl.	20.Tag	Teerstuhl
23	/4091	35	weibl.	14.Tag	Hgb - Abfall
24	/4499	26	männl.	5.Tag	Blut in der MS.
25	/5165	65	männl.	11.Tag	Teerstuhl u. Hämatemesis
Mittelwert			18♂ u. 7♀ 53,7 55,2	7,64	Blut in der MS Teerstuhl Teerstuhl u. Hämatemesis Hgb - Abfall
					11 6 5 3

Tabelle 3b: Ohne Wachstumshormon behandelte Patienten unter Berücksichtigung von Beginn und Art der Streßkulusblutung

bis zum 34. Tag nach der Operation. In beiden Kollektiven lag der Blutungsbeginn jedoch überwiegend in der ersten postoperativen Woche. (s. Tabelle 4)

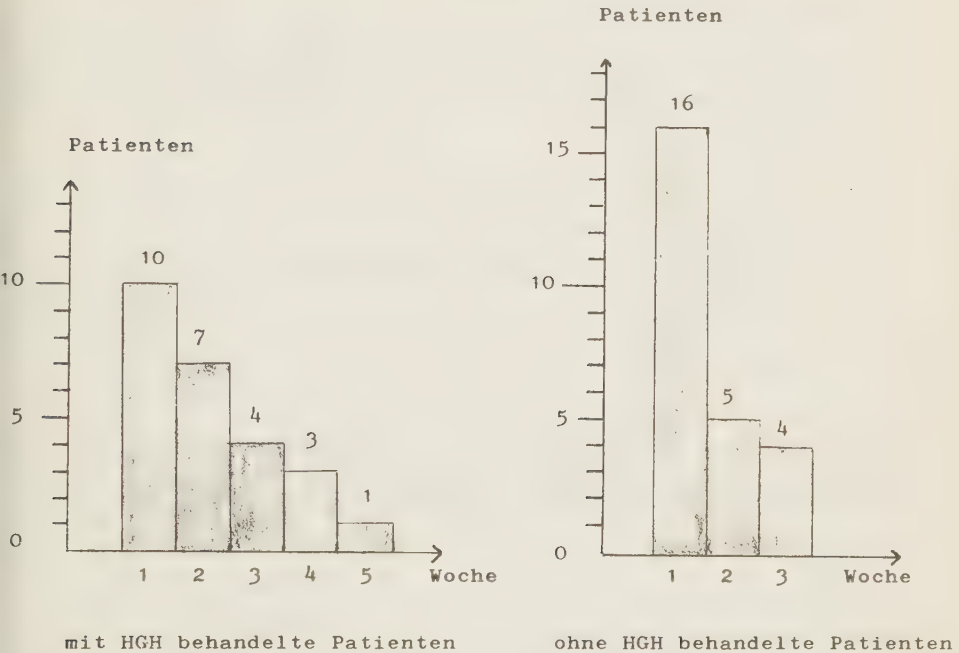


Tabelle 4: Einsetzen der Streßulkusblutung dargestellt durch die Anzahl der Patienten gegen die Zeit in Wochen

In unserem Patientengut entwickelte sich bei den mit menschlichem Wachstumshormon behandelten Kranken die Ulkusblutung durchschnittlich drei Tage später als bei der Vergleichsgruppe.

Die Diagnose einer Streßulkusblutung stellten wir an Hand der klinischen Kriterien von Hämatemesis, Melaena und der Aspiration von Blut aus der Magensonde. Dabei war es bei

allen Erkrankten zu einem Hgb - Abfall von wenigstens unter 10 g% gekommen.

Die Streßulkusblutung dauerte bei den zusätzlich mit HGH behandelten Patienten im Durchschnitt 4,9 in der Vergleichsgruppe 2,7 Tage. In beiden Kollektiven bluteten die Männer im Mittel länger als die Frauen. (s. Tabelle 5a und 5b)

Die Anzahl der Bluttransfusionen betrug in der Wachstumshormon - Gruppe durchschnittlich 12,4 und lag damit über dem Durchschnittswert der Vergleichsgruppe mit 6,6 Vollbluteinheiten. Auch hierbei zeigt sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes, da in beiden Kollektiven die Männer mehr Blut transfundiert bekamen als die Frauen. Eine mögliche Erklärung für die Tatsache, daß die mit menschlichem Wachstumshormon behandelten Patienten eine längere Blutungszeit aufweisen und eine größere Anzahl Blutkonserven benötigten als die Vergleichsgruppe, kann die kürzere Überlebenszeit der nicht hormonbehandelten Patienten sein.

Hierfür spricht, daß trotz einer relativ kurzen Blutungszeit von durchschnittlich nur 2,7 Tagen und einer Substitution von im Mittel 6,6 Blutkonserven 24 von 25 Patienten verstarben, wobei in insgesamt 16 Fällen noch stets final eine manifeste Blutung vorlag.

Daß die mit HGH behandelte Gruppe durchschnittlich 4,9 Tage und damit länger geblutet hat, läßt sich durch den bereits oben aufgezeigten möglichen Wirkmechanismus des HGH mit einem erst allmählichen Abheilen der Magenschleimhaut erklären. Somit kann die Hormontherapie bereits von

N	Archivnr.	Alter	Geschlecht	Blutungsdauer	Anzahl der Blutkonserven	Ausgang
1	75/2524	36	weibl.	2 Tage	5	entlassen
2	/2933	60	männl.	3 Tage	11	letal
3	/4411	34	weibl.	2 Tage	6	letal
4	/4792	8	männl.	2 Tage	5	letal
5	/5208	68	männl.	1 Tag	5	entlassen
6	76/0040	72	männl.	5 Tage	13	letal
7	/0061	57	männl.	10 Tage	7	letal
8	/0222	62	männl.	6 Tage	10	letal
9	/0393	64	männl.	6 Tage	35	letal
10	/0395	12	männl.	6 Tage	16	entlassen
11	/1325	53	männl.	6 Tage	9	letal
12	/1413	23	männl.	5 Tage	10	entlassen
13	/1523	59	männl.	12 Tage	32	letal
14	/1796	26	weibl.	10 Tage	9	letal
15	/1820	31	männl.	8 Tage	11	entlassen
16	/1951	56	weibl.	5 Tage	21	entlassen
17	/2105	53	männl.	3 Tage	8	letal
18	/2201	48	männl.	6 Tage	14	letal
19	/2234	13	weibl.	3 Tage	5	letal
20	/2488	25	weibl.	6 Tage	12	letal
21	/3146	53	männl.	3 Tage	4	letal
22	/3390	16	männl.	4 Tage	21	entlassen
23	/3427	67	männl.	2 Tage	6	letal
24	/5476	25	männl.	5 Tage	28	entlassen
25	77/0546	57	weibl.	2 Tage	7	entlassen
Mittelwert		43,12		4,92	12,40	letal 16
Männer { 19 }		44,4		5,05	13,15	entlassen 9
Frauen { 6 }		39,0		4,5	10,0	

Tabelle 5a: Mit Wachstumshormon behandelte Patienten untersucht nach der Blutungsdauer und der Substitutionsmenge

N	Archivr.	Alter	Geschlecht	Blutungsdauer	Anzahl der Blutkonserven	Ausgang
1	74/0186	39	männl.	2 Tage	3	letal
2	/1679	35	männl.	5 Tage	12	letal
3	/2658	49	männl.	4 Tage	6	letal
4	/2957	73	männl.	4 Tage	5	letal
5	/3219	42	männl.	1 Tag	2	letal
6	/3964	57	männl.	4 Tage	10	letal
7	/4118	46	männl.	3 Tage	13	letal
8	/4181	76	männl.	4 Tage	9	letal
9	/4860	63	männl.	3 Tage	9	letal
10	/5394	47	männl.	1 Tag	9	letal
11	75/0002	74	weibl.	3 Tage	7	letal
12	/0446	67	weibl.	2 Tage	6	entlassen
13	/0657	69	männl.	2 Tage	5	letal
14	/3329	74	männl.	1 Tag	2	letal
15	/3621	33	weibl.	3 Tage	7	letal
16	/5400	69	weibl.	2 Tage	6	letal
17	76/0507	47	weibl.	2 Tage	2	letal
18	/2820	48	männl.	2 Tage	2	letal
19	/3072	66	männl.	2 Tage	2	letal
20	/3081	62	weibl.	2 Tage	2	letal
21	/3680	30	männl.	4 Tage	8	letal
22	/3850	63	männl.	6 Tage	17	letal
23	/4091	35	weibl.	2 Tage	2	letal
24	/4499	26	männl.	2 Tage	4	letal
25	/5165	65	männl.	2 Tage	14	letal
Mittelwert						
		54,2		2,72	6,56	letal 24
Männer { 18 }		53,77		2,88	7,33	entlassen 1
Frauen { 7 }		55,28		2,28	4,57	

Tabelle 5b: Ohne Wachstumshormon behandelte Patienten untersucht nach der Blutungsdauer und der Substitutionsmenge

Beginn an nicht auf ein sofortiges Sistieren der Blutung hoffen lassen, ähnlich wie dies beispielsweise bei einer Operation zu erwarten wäre.

Unter Wachstumshormongabe erfolgt der Blutungstopp meist erst nach einigen Tagen. Die Patienten bluten jedoch nicht in dem vital bedrohlichen Ausmaß weiter wie in der Vergleichsgruppe, in der in 16 Fällen die Blutung noch final anhielt. Eine mögliche Erklärung für die verlängerte Blutungszeit trotz Wachstumshormongabe.

In Tabelle 6 ist der klinische Verlauf unseres Krankengutes ersichtlich. In der Gegenüberstellung wird deutlich, daß in der Vergleichsgruppe 24 der 25 Patienten verstarben, in der hormonbehandelten Gruppe jedoch nur 16.

Ein letaler Ausgang mit noch persistierender gastrointestinaler Blutung im Finalstadium lag bei 16 der zum Vergleich herangezogenen Patienten vor, wohingegen in dem mit HGH behandelten Patientengut nur noch bei sechs Erkrankten eine fortbestehende Blutung nachweisbar war.

Ausschließlich an ihrer Grunderkrankung und deren Komplikationen verstarben - vergleichbar in beiden Gruppen - 10 bzw. 8 Patienten, eine wesentliche gastroduodenale Blutung bestand nicht mehr.

In der Vergleichsgruppe überlebte nur einer, von den mit menschlichem Wachstumshormon behandelten Patienten verließen neun die Klinik.

Verlauf	Anzahl Patienten	mittleres Alter Jahre	mittlere Anzahl verbrauchter Blutkonserven
letal	16	47	11,6
letal mit Blutung im Finalstadium	6	56	13,8
letal ohne Blutung im Finalstadium	10	42	10,3
überlebend	9	36	13,7

mit HGH behandelte Patienten

Verlauf	Anzahl Patienten	mittleres Alter Jahre	mittlere Anzahl verbrauchter Blutkonserven
letal	24	54	6,6
letal mit Blutung im Finalstadium	16	51	6,6
letal ohne Blutung im Finalstadium	8	65	5,9
überlebend	1	67	6,0

ohne HGH behandelte Patienten

Tabelle 6: Krankheitsverlauf beider Patientengruppen unter Beachtung des mittleren Lebensalters und der mittleren Anzahl verbrauchter Blutkonserven

13. Diskussion

5 bis 10 % der Patienten einer Intensivstation erleiden zwischen dem 2. bis 14. Tag akute Schleimhautläsionen des Magen - Duodenaltraktes; bei ca. 50 % dieser Patienten führen diese zur lebensbedrohlichen Blutung. (Schumpelick und Mitarbeiter, 1977)

Hinsichtlich der Pathogenese werden der Salzsäure, der schockbedingten Minderdurchblutung der Schleimhaut und dem Reflux von enzymreichem Duodenalsaft ein wesentlicher Mechanismus zugeschrieben. Bisherige Maßnahmen zur Streß - ulkus - Prophylaxe sind auf eine Bindung der Salzsäure durch Antacida, eine ausreichende Durchblutung und Oxygenation, eine Verhinderung des duodenalen Refluxes und eine Stärkung der defensiven Mechanismen durch Gabe von Vitamin A und Wachstumshormonen gerichtet. (Schumpelick und Grossner, 1977)

Die Ergebnisse bei der Therapie der schweren Blutung des Streßulkus sind immer noch unbefriedigend. Die unterschiedlichen chirurgischen Eingriffe sind mit einer hohen Letalität von ca. 60 % und einer ebenso hohen Rezidivrate belastet. (Beil und Mitarbeiter, 1964; Patterson, 1971; Schellerer, 1975; Schier, 1974)

Bei rein konservativer Behandlung wird die Letalität meist noch höher, etwa um 80 % liegend, angegeben. (Beil und Mitarbeiter, 1964; Patterson, 1971; Schier, 1974)

Die Fallzahlen sind jedoch durch die kaum zu erreichende Vergleichbarkeit des Patientengutes bei unterschiedlichen Grunderkrankungen und Schwere der Folgeerkrankung einge -

schränkt. Im Tierversuch tritt unter Streßsituationen ein vermindertes Wachstum des Magenschleimhautepithels, eine Abnahme der DNS - Synthese und ein Verlust der RNS im Magenwandgewebe auf, so daß Vanamee und Mitarbeiter (1970) eine Verschlechterung der Regenerationsfähigkeit der Magenschleimhaut bei der Entstehung des Streßulkus annehmen. In Versuchen an Ratten stellte die gleiche Arbeitsgruppe fest, daß das Wachstumshormon einen teilweisen, aber signifikanten Schutz gegen das Streßulkus bieten, und zwar sowohl hinsichtlich der Ausdehnung als auch der Schwere der Ulcerationen.

Ob die Wirkung des humanen somatotropen Hormons bei der Blutung im gastroduodenalen Bereich über seine Fähigkeit, die DNS - und RNS - und damit die Protein - Synthese zu stimulieren, zu erklären ist oder ob ein einzelner Parameter, wie die vermehrte Schleimproduktion oder ein direkter hämostatischer Effekt eine Rolle spielt, muß noch offen bleiben. (Robert und Mitarbeiter, 1966; Vanamee und Mitarbeiter, 1972)

Trotz quantitativ stärkerer Blutung in der hormonbehandelten Patientengruppe überlebten neun von 25 Patienten, eine Blutung im Finalstadium bestand noch in sechs Fällen. In der nicht hormonbehandelten Vergleichsgruppe überlebte ein Patient, in 16 Fällen war die Blutung im Finalstadium nicht zum Stillstand gekommen.

Ogleich durch die Hormonbehandlung bei einer doppelt so hohen Anzahl von Patienten ein Blutungsstopp zu erreichen war, läßt sich in unserem Patientengut ein unmittelbarer Einfluß auf die Blutungsdauer nicht belegen.

Der Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen zeigt, daß zum Beispiel Vanamee und Mitarbeiter in ihrem 1972 veröffentlichten Bericht über die Erfahrung mit der Gabe von Wachstumshormon gute Erfolge nachweisen konnten. Bei vier der sechs Patienten sistierte die gastroskopisch gesicherte Blutung aus einem Streßulkus innerhalb von 24 Stunden unter der Gabe von 10 mg HGH s.c. / die.

Es handelt sich in ihrer Studie jedoch um ein spezielles Krankengut, da fünf der sechs Patienten Malignomträger waren. Bei Zumtobel, der 12 Patienten mit einer Streßblutung mit menschlichem Wachstumshormon behandelt hat, kam es unter der Therapie bei 10 Erkrankten zu einem rezidivfreien Sistieren der Blutung. In seinem Patientengut lag dem Streßulkus in vier Fällen ein Dünndarmileus zugrunde, bei sechs Kranken bestand zuvor eine Peritonitis, und bei zweien handelte es sich um Dialysepatienten. Bei der Hälfte seines Krankengutes mußte vor der Hormontherapie eine Operation als Notfallmaßnahme durchgeführt werden, da sich die Blutung mit konservativen Mitteln nicht beherrschen ließ. Dabei wurde bei fünf Patienten der Magen subtotal reseziert, in einem Fall wurden mehrere Streßulcera nur umstochen, und zusätzlich eine trunkuläre Vagotomie mit Pyloroplastik vorgenommen. Postoperativ kam es jedoch jeweils zu einem erneuten Blutungsrezidiv, das dann mit täglichen Gaben von menschlichem Wachstumshormon behandelt wurde.

Winawer und Mitarbeiter therapierten 1973 in einem New Yorker Krebszentrum 16 Patienten mit einer gastroskopisch gesicherten Streßulkusblutung. Davon erhielten acht zusätzlich zur allgemeinen konservativen Behandlung noch tägliche Gaben von

menschlichem Wachstumshormon. Die übrigen acht Patienten wurden als Kontrollgruppe beobachtet. In diesem Vergleichsgut waren drei Personen voroperiert, in dem HGH behandelten Kollektiv fünf. Sechs der acht Patienten mit zusätzlicher Wachstumshormongabe überlebten, von der Vergleichsgruppe jedoch verstarben sechs Patienten. Obwohl auch hier keine randomisierte Versuchsanordnung vorlag, so ist dennoch ein positiver Therapieeinfluß des Wachstumshormons wahrscheinlich. Die eigentliche Wirkung von HGH - Gaben läßt sich aus diesen und auch unseren eigenen Untersuchungen nicht klären.

Als experimentell gesichert (Winawer , 1973) sind lokal und allgemein wirksame Faktoren anzusehen, die eine beschleunigte Heilrate der verletzten Magenmukosa bewirken. Der oftmals schnelle Therapieerfolg unter der HGH - Behandlung ist möglicherweise auch durch einen Effekt auf die Hämostase bedingt. (Vanamee, 1972; Winawer, 1973)

Ob zusätzlich noch eine allgemein positive Auswirkung auf andere Organe besteht, bleibt noch zu klären.

Die Behandlung des blutenden Streßulkus mit H_2 - Rezeptoren - blockern wie dem Cimetidin ist zur Zeit noch im Stadium der breiteren klinischen Anwendung. Endgültige Ergebnisse hiervon müssen erst noch abgewartet werden.

Zumtobel (1974) schreibt dem Cimetidin - in ausreichender Dosierung gegeben - eine prophylaktische Wirkung gegenüber Streßblutungen zu, doch scheinen bereits eingetretene Blutungen weitgehend unbeeinflußt zu bleiben.

Nach den tierexperimentell gewonnenen Erfahrungen kann durch die prophylaktische Gabe von Wachstumshormonen die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Streßulkus deutlich ver -

ringert werden. Entsprechend sollte die Therapie mit Wachstumshormonen möglichst frühzeitig oder im ausgewählten, besonders gefährdeten Patientengut gar prophylaktisch erfolgen.

14. Zusammenfassung

Die konservative und chirurgische Therapie des immer noch problemreichen Streßulkus werden diskutiert. Bei rein chirurgischer Behandlung sind Letalitäten von 62 % (Beil und Mitarbeiter, 1964) beschrieben, die alleinige konservative Therapie ist mit einer Sterblichkeit bis zu 83 % belastet. (Schier, 1974)

Seitdem in neuerer Zeit menschliches Wachstumshormon in ausreichenden Mengen verfügbar ist, haben wir die klinische Wirksamkeit von HGH - Gaben beim akut blutenden Ulkus untersucht.

50 Patienten mit einem blutenden Streßulkus im Gastro - duodenalbereich wurden konservativ, d.h. mit Eiswasser - spülung, Antazida und Transfusionen von Blut und Frisch - plasma behandelt. 25 Erkrankte hiervon erhielten zusätzlich täglich 10 mg menschlichen Wachstumshormon (Crescormon^R) bis zu einer Gesamtmenge von 100 mg i.m. zugeführt. Die hormonbehandelten Erkrankten bluteten im Durchschnitt länger und benötigten mehr Blutkonserven als die Vergleichspatienten. Von der mit menschlichem Wachstumshormon therapierten Patientengruppe überlebten neun von 25 Patienten, bei den 16 Verstorbenen bestand in sechs Fällen eine Blutung im

Finalstadium. In der Vergleichsgruppe überlebte nur ein Patient, und in 16 Fällen war die Blutung ante finem nicht zum Stillstand gekommen.

15. Literaturverzeichnis

1. Abramson, D.J. : Curling's ulcer in childhood : review of the literature and report of five cases. *Surgery* 55, 321, (1964)
2. Alvarez, A.S., Summerskill, W.H.J. : Gastrointestinal hemorrhage and salicylates. *Lancet* II, 920, (1958)
3. Andresen, P., Clausen, J. : Gastric "stress" ulceration in myocardial infarction. *Acta Med. Scandinav.* 176, 467, (1964)
4. Aschoff, L. : Über das chronische Magengeschwür und seine Pathogenese. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 69, 261, (1939)
5. Bardhan, K.D., and multicentre trialists : The effect of cimetidine on duodenal ulceration. *Cimetidine (Excerpta Medica : Amsterdam 1977)*, 260
6. Barreras, R.F., Donaldson, R.M. : Role of gastric hypersecretion, parathyroid adenoma in peptic ulcer. *N. Engl. J. Med.* 276, 1122, (1967)
7. Beil, A.R., Mannix, H., Beal, J.M. : Massive upper gastrointestinal hemorrhage after operation. *Am. J. Surg.* 108, 324, (1964)
8. Bergmann, v.G. : Funktionelle Pathologie, eine klinische Sammlung von Ergebnissen und Anschauungen einer Arbeitsrichtung. Springer, Berlin (1936)
9. Blum, A.L., Siewert, J.R., Halter, F. : Ulkustherapie mit Cimetidin. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 103, 135, (1978)
10. Braithwaite, F., Beales, P.H. : Some observations on Curling's ulcer. *Br. J. Plast. Surg.* 1, 284, (1949)
11. Brooks, F.P., Sandweiss, D.J., Long, J.F. : Relationship between peptic ulcer and coronary occlusion. *Am. J. Med. Sci.* 245, 277, (1963)
12. Bryant, L.R., Griffen, W.O. : Vagotomy and pyloroplasty : an inadequate operation for stress ulcers ? *Arch. Surg. (Chicago)* 93, 161, (1966)
13. Bulgrin, J.G., Dubois, E.L., Jacobson, G. : Peptic ulcer associated with corticosteroid therapy, serial roentgenographic studies. *Radiology* 75, 712, (1960)
14. Büchner, F. : Magensaft, Gastritis und peptisches Geschwür. *Klin. Wochenschr.* 9, 1. Halbjahr, 1, (1930)

15. Celsus,-.,Galenus,-., : zit. nach Hauser
16. Chong,G.C.,Kelly,K.A. : Surgical management of acute gastric and duodenal stress ulcers. Surg.Clin.North.Am. 51,No.4,863,(1971)
17. Clarke,C.A.,Evans,D.A.P.,McConnell,R.B.,Sheppard,P.M. : Secretion of blood group antigens and peptic ulcer. Br.Med.J. 725,(1956) II
18. Code,C.F.,Higgins,J.A.,Moll,J.C.,Orvis,A.L.,Scholer,J.F. : The influence of acid on the gastric absorption of water, sodium and potassium. J.Physiol. 166,110,(1963)
19. Cox,A.J.JR. : Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. Arch.Pathol.Lab.Med. 54,407,(1952)
20. Cruveilhier,I. : Maladies de l'estomac. De l'ulcère simple chronique de l'estomac. l.c. Tome 1,pl.5 et 6,10 Livr. p.1 -8, Paris(1829 - 1835)
21. Curling,P.B. : On acute ulceration of the duodenum in cases of burn. Trans.Med.Chir.Soc.Lond. 25,260,(1842)
22. Cushing,H. : Peptic ulcer and the interbrain. Surg.Gynecol. Obstet. 55,1,(1932)
23. Danilevski,A.J. : Arb.d.XI.Kong.russ.Naturf.u.Ärzte,(1901)
24. Davenport,H.W. : Gastric mucosal injury by fatty and acetylic acid. Gastroenterology 47,142,(1964)
25. Davenport,H.W.,Warner,H.A.,Code,C.F. : Functional signi - ficance of gastric mucosal barrier to sodium. Gastro - enterology 47,142,(1964)
26. Davenport,H.W. : Is the apparent hyposecretion of acid by patients with gastric ulcer a consequence of a broken barrier to diffusion of hydrogen ions into the gastric mucosa? Gut,6,513,(1965)
27. Demling,L.,Rösch,W. : Pathophysiologie des Ulkus. Versuch einer Synopsis. in : Handbuch der inneren Medizin, Hrsg. L.Demling,Berlin,Springer (1974)
28. Domschke,W.,Domschke,S.,Classen,M.,Demling,L. : Some properties of mucus in patients with gastric ulcer : the effect of treatment with carbenoxolone sodium. Scand.J. Gastroenterol. 7,647,(1972)
29. Drenckhahn,C. : Ergeben sich Anhaltspunkte für eine Ulkus - disposition bei Patienten mit Stressulzera? Diss.Med.143, Düsseldorf (1970)

30. Dragstedt, L.R., Ragins, H., Dragstedt, L.R., Evans, S.O. : Stress and duodenal ulcer. Am.Surg. 144, 450, (1956)
31. Eiseman, B., Heyman, R.L. : Stress ulcers - a continuing challenge. N.Engl.J.Med. 282, 372, (1970)
32. Elkeles, A. : Gastric ulcer in the aged and calcified atherosklerosis. Am.J.Roentgenol. 91, 744, (1964)
33. Elman, R., Weichselbaum, T.E., Moncrief, J.C., Margraf, H.W. : Adrenal cortical steroids following elective operations. Arch.Surg. 71, 697, (1955)
34. Evans, D.A.R. : Genetic factors in the etiology of duodenal ulcer. Gastroenterology 40, 371, (1961)
35. Fletcher, D.G., Harkins, H.N. : Acute peptic ulcer as a complication of major surgery, stress or trauma. Surgery, 36, 212, (1954)
36. Fogelman, M.J., Garvey, J.M. : Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Am.J.Surg. 112, 651, (1966)
37. Franchimont, P., Legros, J.J., Deconinck, B., Demeyts, P., Goulart, M., Ketelslegers, J.M., Schaub, C. : Anterior pituitary function in human fetal life. Symp.Dtsch. Gesellschaft Endokrinol. 16, 47, (1970)
38. Ganong, W.F. : Hypothalamische Kontrolle der STH - Sekretion. in: Lehrbuch der medizinischen Physiologie übersetzt, bearbeitet und ergänzt von W.Auerswald 3.Auflage, Springer, Berlin (1974)
39. Gensel, E. : Antipepsin als Ursache der Nichtselbstverdauung des Magens. Inaugur.Diss., St.Petersburg 1903, Jahrbuch Physiol. 12, 212, (1903)
40. George, J.M., Reier, C.E., Lanese, R.R. : Morphine anaesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. J.Clin.Endocrinol.Metab. 38, 736, (1974)
41. Gilchrist, R.K., De Peyster, F.A. : The surgical treatment of massive postoperative hemorrhage. Ann.Surg. 147, 728, (1958)
42. Goodman, A.A., Frey, C.F. : Massive upper gastrointestinal hemorrhage following surgical operations. Ann.Surg. 167, 180, (1968)

43. Gross, R., Schölmerich, P. : Hypophysärer Zwergwuchs.
in: Lehrbuch der Inneren Medizin. Hrsg. R. Gross und
P. Schölmerich, 5. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 1977
44. Günzburg, -. : Zur Kritik des Magengeschwürs, insbesondere
des perforierenden. Arch. f. physiol. Heilkunde, Bd. II, 516,
(1852)
45. Hall, K., Luft, R., Olin, P., Aberg, B. : Human growth hormone
(HGH). The history of a hormone. Läkartidningen 69,
3481, (1972)
46. Harkins, H. N. : Acute ulcer of the duodenum (Curling's
ulcer) as a complication of burns. Relation to sepsis.
A report of a case study of 107 cases collected from
the literature, 94 with necropsy, 13 with recovery.
Experimental studies. Surgery, 3, 608, (1938)
47. Hase, T., Moss, B. J. : Microvascular changes of gastric
mucosa in the development of stress ulcer in rats.
Gastroenterology 65, 224, (1973)
48. Hauser, G. : Die peptischen Schädigungen des Magens,
des Duodenums und der Speiseröhre und das peptische
postoperative Jejunalgeschwür. in: Handbuch der
Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie.
Hrsg. F. Henke und O. Lubarsch, Bd. 4, 1. Teil, Springer,
Berlin (1926)
49. Heissen, F. : Zur Frage der Erbllichkeit vagotonisch
bedingter Krankheiten. Münch. Med. Wochenschr. II,
1406, (1920)
50. Hinchey, E. J., Hreno, A., Benoit, P. R., Hewson, J. R., Gurd,
F. N. : The stress ulcer syndrome. Adv. Surg. 4, 325, (1970)
51. Huddy, -. : A study of the family histories of 300
patients suffering from chronic upper abdominal
lesions. Lancet, II, 276, (1925)
52. Inthorn, D., Zumtobel, V., Schildberg, F. W. : Experimentelle
Untersuchungen zur Prophylaxe des Stressulkus.
Referat, II. Tagung der Ges. für Gastroenterologie,
Erlangen (1974)
53. Kalk, H. : Über die Erbllichkeit von Krankheiten des Ver-
dauungskanal. Dtsch. Med. Wochenschr. 2, 1465, (1934)
54. Kern, F. J. R., Clarke, G. M., Lukens, J. G. : Peptic ulceration
occurring during therapy for rheumatoid arthritis.
Gastroenterology 33, 25, (1957)

55. Kim, Y.S., Kerr, R., Lipkin, M. : Cell proliferation during the development of stress erosions in mouse stomach. *Nature* (London) 215, 1180, (1967)
56. Kirksey, C.T., Moncrief, J.A., Pruitt, B.A., O'Neill, J.A. : Gastrointestinal complication in burns. *Am.J.Surg.* 116, 627, (1968)
57. Kirtley, J.A., Scott, H.W., Sawyers, J.L., Graves, H., Lawler, M. : The surgical management of stress ulcers. *Ann.Surg.* 169, 801, (1969)
58. Klein, H.J., Gheorghiu, T., Hübner, G., Eder, M. : Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera. *Virchows Arch.* (*Patho.Anat.*), 352.195, (1971)
59. Klein, M.S., Ennis, F., Sherlock, P., Winawer, S.J. : Major cause of gastrointestinal hemorrhage in patients with malignant disease. *Am.J.Dig.Dis.* 18, 167, (1973)
60. Koelsch, K.A. : Das Stressulcus, seine Entstehung und Behandlung. *Zentralbl.Chir.* 101, 1409, (1976)
61. Konjetzny, G.E. : Die Entzündung des Magens. in: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Hrsg. F.Henke und O.Lubarsch, Bd. 4, 2 Springer, Berlin (1928)
62. Konjetzny, G.E. : Die Geschwürsbildung im Magen, Duodenum und Jejunum. Enke, Stuttgart, (1947)
63. Kunzman, J. : Management of bleeding stress ulcers. *Am.J.Surg.* 119, 637, (1970)
64. Larena, A. : Zur Pathogenese akuter Erosionen und Ulcerationen des oberen gastrointestinalen Trakts. *Habil.schrift*, Köln, (1971)
65. Larena, A., Zimmermann, F., Zehle, A. : Behandlung der "Stress - Ulcus" - Blutung durch Magenunterkühlung. *Fortschr.Med.* 90, 1005, (1972)
66. Li, C.H., Dixon, J.S. : Human pituitary growth hormone. XXXII. The primary structure of the hormone. *Rev.Arch.Biochem.Biophys.* 146, 233, (1971)
67. Lorentz, W., Seidel, W., Doenicke, A., Tauber, R., Reiman, H.J. et al. : Elevated plasma histamine concentrations in surgery: Causes and clinical significance. *Klin.Wochenschr.* 52, 419, (1974)

68. Lucas, C.E., Sugawa, C., Riddle, J., Rector, F., Rosenberg, B., Watt, A.J. : Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. Arch.Surg. 102, 267, (1971)
69. Ludwig, W.M., Lipkin, M. : Biochemical and cytological alterations in gastric mucosa of guinea pigs under restraint stress. Gastroenterology 56, 895, (1969)
70. Mac Gillivray, M.H., Frohman, L.A., Doe, J. : Metabolic clearance and production rates of human growth hormone in subjects with normal and abnormal growth. J.Clin.Endocrinol.Metab. 30, 632, (1970)
71. Malchow, H., Sewing, K.F. : Was ist gesichert in der Behandlung peptischer Ulcera mit Cimetidin ? Internist 18, 650, (1977)
72. Melby, J.C., De Wall, R.A., Storey, J.C., Egdahl, R.H. : The production and catabolism of cortisol in experimental endotoxin shock. J.Clin.Invest. 36, 914, (1957)
73. Menguy, R., Masters, Y.F., : Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs : pathogenesis of steroid ulcer. Surgery 54, 19, (1963)
74. Menguy, R., Masters, Y.F. : Mechanism of stress ulcer. Gastroenterology 66, 509, (1974)
75. Moncrief, J.A., Switzer, W.E., Teplitz, C. : Curling's ulcer. J.Trauma 4, 481, (1964)
76. Morgani, -. : De sedibus et causis morborum. (1761)
77. Müller, E., Sailer, R., Kremer, K. : "Das akute gastro - intestinale Stress - Ulkus in der Chirurgie." Dtsch.Med.Wochenschr. 92, 516, (1967)
78. Myers, R.T., Bhatti, A. : Peptic ulcer and parathyreoid adenoma. Ann.Surg. 171, 647, (1970)
79. Nauwerck, G. : Gastritis ulcerosa chronica. Beitrag zur Kenntniss des Magengeschwürs. Münch.Med.Wochenschr. 44, 955, (1897)
80. Newsome, H.H., Rose, J.C. : The response of human corticotropic hormone to surgical stress. J.Clin.Endocrinol. Metab. 33, 481, (1971)
81. Newsome, H.H., Richmond, V. : Growth hormone in surgical stress. Surgery 77, 475, (1975)

82. Patterson,H.C. : Acute ulceration (stress ulcers) of the upper gastrointestinal tract. South.Med.J.64,983,(1971)
83. Pollacek,M.A.,Ellison,E.H. : Parietal cell mass and gastric acid secretion in the Zollinger - Ellison syndrome. Surgery 60,606,(1966)
84. Quincke,H. : Über die Entstehung des Magengeschwürs. Dtsch.Med.Wochenschr. 8,79,1882
85. Raben,M.S. : Human growth hormone. Recent Progr.Horm. Res. 15,71,(1959)
86. Ritchie,W.P. : Ischemia and the gastric mucosal barrier. A note of caution. Surgery 76,363,(1974)
87. Robert,A.,Phillips,J.P.,Nezamis,J.E. : Gastric secretion and ulcer formation after hypophysectomie and administration of somatotrophic hormone. Am.J.Dig.Dis.N.S. 11,546,(1966)
88. Rokitansky,C. : Handbuch der pathologischen Anatomie. Wien,(1855)
89. Rokitansky,C. : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd.2,(1842)
90. Roos,P.,Fenold,H.R.,Gemzell,C.A. : Preparation of human growth hormone by gel filtration. Biochem.Biophys.Acta 74,525,(1963)
91. Roth,J.L.A. : Role of drugs in production of gastro - duodenal ulcer. J.Am.Med.Assoc.187,418,(1964)
92. Roth,H. : Zur operativen Behandlung des blutenden gastroduodenalen Stressulkus. Schweiz.Med.Wochenschr. 100,1278,(1970)
93. Salter,C.P.,Fluck,D.C.,Stimmler,L. : Effect of open - heart surgery on growth hormone levels in man. Lancet 2, 853,(1972)
94. Selye,H. : Das allgemeine Adaptationssyndrom und die Adaptationskrankheiten. Wiener Klin.Wochenschr. 64,781,(1952)
95. Siegenthaler,W. : Klinische Pathophysiologie. Hrsg. W. Siegenthaler, 2. Auflage,Thieme,Stuttgart,(1973)
96. Skillman,J.,Bushnell,L.,Goldman,H.,Silen,W. : Respiratory failure,hypotension,sepsis and jaundice : a clinical syndrome associated with letal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. Am.J.Surg. 117,523,(1969)

97. Spang, K. : Das Altersulkus am Magen - und Zwölffinger - darm. Thieme, Stuttgart, (1948)
98. Steenberg, R.W., Lennihahn, R., Moore, F.D. : The free blood 17 - hydroxycorticoids in surgical patients; their relation to urine steroids, metabolism and convalescence. Ann.Surg. 143, 180, (1956)
99. Schellerer, W. : Retrospektive Untersuchungen zum Stress - Ulkus. Fortschr.Med. 93, 1204, (1975)
100. Schellerer, W., Wagner, W. : Prospektive klinische Untersuchungen zum Streßulkus. Münch.Med.Wochenschr. 117, 1697, (1975)
101. Schier, J. : Stress - Blutungen. Fortschr.Med. 92, 539, (1974)
102. Schumpelick, V., Rauchenberger, B. : "Duodenogastraler Reflux und Stressulkus." Dtsch.Med.Wochenschr. 101, 1647, (1976)
103. Schumpelick, V., Grossner, D. : Erste klinische Erfahrungen mit Cholestyramin zur Streßulkusprophylaxe. Münch.Med.Wochenschr. 119, 1329, (1977)
104. Taylor, R.T., Huskisson, E.C., Whitehouse, G.H., Hart, F.D., Trapnell, D.H. : Gastric ulceration occurring during indomethacin therapy. Br.Med.J. IV, 734, (1968)
105. Teorell, T. : On the permeability of the stomach mucosa for acid and some other substances. J.Gen.Physiol. 23, 263, (1939)
106. Tokoro, Y. : The correlation of gastroduodenal ulcers. Acta Path.Jap. 7, 253, (1957)
107. Vanamee, P., Winawer, S.J., Sherlock, P., Sonenberg, M., Lipkin, M. : Decreased incidence of restraint stress induced gastric erosions in rats treated with bovine growth hormone. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 135, 259, (1970)
108. Vanamee, P., Sherlock, P., Winawer, S.J. : Use of growth hormone to stop hemorrhage from stress ulcers. Gastroenterology 62, 824, (1972)
109. Virchow, R. : Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre der Unterleibsaffektionen. Virchows Arch. 5 (1853)
110. Wancke, M. : Gefäßfaktoren als integrierende Komponente in der Pathogenese des Ulcus ventriculi. Med.Welt 18 (N.F.), 3003, (1967)

111. Wilmore, D.W., Moylan, J.A., Bristow, B.F., Mason, A.D.,
Pruitt, B.A. : Anabolic effects of human growth
hormone and high caloric feedings following thermal
injury. Surgery, Gynec. Obst. 138, 875, (1974)
112. Winawer, S.J., Sherlock, P., Lipkin, M., Sonenberg, M.,
Vanamee, P. : Cancer and stress ulcer hemorrhage :
Effect of growth hormone. Adv. Human Growth Hormone
Res. (1973)
113. Woldman, E.E. : Acute ulcers of upper gastrointestinal
tract : their relation to stress and adrenal damage.
J. Am. Med. Assoc. 149, 984, (1952)
114. Wormsley, K.G. : Clinical and secretory correlations
in very longterm treatment of duodenal ulcer with
cimetidine. European Gastroclub, Erlangen, (1977)
115. Zollinger, R.M., Ellison, E.H. : Primary peptic ulcerations
of jejunum associated with islet cell tumors of
pancreas. Ann. Surg. 142, 709, (1955)
116. Zumtobel, V., Teichmann, R.K., Inthorn, D. : Beeinflussung
intestinaler Blutungen durch Gaben von Somatotropem
Hormon und / oder H_2 - Rezeptorenblockern. Persönliche
Mitteilungen, (1974)
117. Zumtobel, V. : Wachstumshormongabe bei stressbedingten
Blutungen chirurgischer Patienten. Persönliche Mit -
teilungen, (1974)

Dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik A
der Universität Düsseldorf, Herrn Professor Dr. med.
Kremer, möchte ich an dieser Stelle herzlichst danken
für die Überlassung des Themas.

Zu ganz besonderem Dank bin ich Herrn Privatdozenten
Dr. med. Nier verpflichtet, der mir stets mit hilf -
reicher Kritik zur Seite stand.

Lebenslauf

Name	Michael Elberfeld
Geboren , Ort	22.05.1955 in Düsseldorf
Eltern	Stud.Dir. Franz Elberfeld und Ehefrau Elisabeth Elberfeld, geb. Stracke
Schulbildung	1961 - 1965 Volksschule 1965 - 1973 Städt. Schloßgymnasium Düsseldorf - Benrath (Abitur am 14.5.1973)
Studium	1973 - 1979 Universität Düsseldorf (Staatsexamen Nov. 1979)
Heirat	1.02.1980 in Monheim

